

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И ПОЛА НА ХАРАКТЕР ОТВЕТНЫХ РЕАКЦИЙ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

© Н. В. Хайцев, А. Г. Васильев, А. П. Трашков, А. А. Кравцова, Л. Д. Балашов

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Периодические ежесуточные трехчасовые «подъемы» белых крыс в течение 10 дней на «высоту» 8250 метров в барокамере показали, что самцы и самки крайних возрастных групп («молодые» – 0,5 месяца и «старые» – 26 месяцев) оказались более чувствительными, по сравнению с половозрелыми особями («взрослые» – 3 месяца) соответствующего пола, к хроническому действию гипобарической гипоксической гипоксии. Повышенная чувствительность проявлялась в изменении таких показателей как динамика изменения массы тела, потребление кислорода, содержание гемоглобина и число эритроцитов периферической крови, активность пероксидазы крови. Наряду с этим оценивались уровни функциональной активности гипофиз-адреналовой системы по таким показателям как абсолютное число эозинофилов крови, содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках, изменение относительных масс гипофиза и надпочечников, «индекс резистентности». При этом как среди самцов, так и среди самок «молодых» и «старых» крыс наблюдались отклонения по группам разнообразных показателей, однако практически всегда – по характеризующим функциональную активность гипофиз-адреналовой системы. В то время как при хронических воздействиях особое значение имеют неспецифические, универсальные реакции адаптации, такие, например, как общий адаптационный синдром, «молодые» и «старые» животные демонстрировали недостаточную мощность гипофиз-адреналовой системы. Однако «старые» самки были значительно более устойчивыми к длительному гипоксическому воздействию. Среди них отмечен самый низкий уровень функциональной активности гипофиз-адреналовой системы.

Ключевые слова: возрастная и половая реактивность; старение; хроническая гипоксическая гипоксия; гипофиз-адреналовая система.

THE INFLUENCE OF SEX AND AGE UPON RESPONSE OF WHITE RATS TO HYPOXIC HYPOXIA

© N. V. Khaytsev, A. G. Vasiliev, A. P. Trashkov, A. A. Kravtsova, L. D. Balashov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Periodic 3-hour daily exposition of white rats to hypoxic hypoxia (standard altitude 8250 m) for 10 days have revealed males and females of both very young and extremely old age groups ("young" – 0,5 months old and "old" – 26 months old) to be more sensitive to chronic hypoxic hypoxia than mature middle-aged animals ("mature" – 3 months old). Their increased sensitivity was apparent in body mass dynamic changes, oxygen consumption, peripheral blood hemoglobin concentration, and red blood cells' count and peroxidase activity. Parallel to these parameters hypophysis-adrenal system functional activity was assessed according to blood eosinophils' amount, ascorbic acid adrenals' concentration, hypophysis and adrenals relative masses changes and "resistance index". Both male and female rats of "young" and "old" age groups demonstrated variability of different parameters however those characteristic of hypophysis-adrenals system functional activity were practically always involved. Granted non-specific universal adaptation reactions like general adaptation syndrome are of special importance during exposure to any chronic influence, the "young" and "old" animals demonstrated insufficient capacity of hypophysis-adrenals system. However "old" female rats were much more resistant to chronic hypoxic impact revealing the lowest level of hypophysis-adrenals system functional activity.

Key words: age-dependant and sex-dependant reactivity; chronic hypoxic hypoxia; hypophysis-adrenals system.

Гипоксия как типовой патологический процесс обнаруживает весьма существенные особенности по показателям возрастной чувствительности и устойчивости [10, 13, 16, 18, 20]. В опытах на белых крысах выявлено, что при острых кратковременных воздействиях гипоксического характера старые животные могут продемонстрировать более

высокую выживаемость, по сравнению с половозрелыми, но не старыми [18], причем старые самки находятся в более выгодной ситуации, чем старые самцы, хотя последние и более устойчивы к гипоксии чем половозрелые, но не старые. Остаются мало изученными особенности ответных реакций старого организма на гипоксические воздействия более

длительные, не смертельные. При этом не раскрыта роль регуляторных систем. Часто высказывается мнение о снижении надежности систем саморегуляции при старении [22], хотя и предполагается наличие особых приспособительных механизмов, появляющихся с существенным увеличением возраста [16, 19].

Настоящее исследование посвящено изучению чувствительности белых крыс самцов и самок разного возраста к хроническому воздействию гипоксической гипоксии по ряду различных групп показателей, в том числе характеризующих функциональное состояние гипофиз-адреналовой системы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Гипоксическая гипобарическая гипоксия моделировалась путем систематических «подъемов» на «высоту» 8250 метров в барокамере, где животные выдерживались по 3 часа в сутки, в течение 10 дней. В эксперименте использовались самцы и самки белых беспородных крыс трех возрастных групп — «молодые» (0,5 месяца), «взрослые» (3 месяца) и «старые» (26 месяцев). В каждой из групп было по 30 крыс — 15 подопытных и 15 контрольных, всего — 180 животных. Возраст животных определялся не по массе тела, поскольку это в данном случае ненадежный критерий, а по времени, прошедшему после рождения животных, т. к. в опытах использовались крысы собственного разведения.

Животные обследовались сразу по окончании последнего подъема. Определялась масса тела. Учитывались показатели, отражающие ход ответа на гипоксическое воздействие: уровень потребления кислорода (на аппарате Миропольского), содержание гемоглобина (по Сали), число эритроцитов (фотоэлектроколориметрически), активность пероксидазы периферической крови (по П. Симакову), а также показатели, характеризующие уровень функциональной активности гипофиз-адреналовой системы: абсолютное число эозинофилов в периферической крови (камера с сеткой Горяева), концентрация аскорбиновой кислоты в надпочечниках (по Селочник-Кацер), массовые индексы гипофиза и надпочечников, «индекс резистентности» (по Васильеву Г. А. и др., [4]). Декапитацию животных проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», под хлоргидратным наркозом внутрибрюшинно (2,5%-й раствор, 1 мл на 100 г массы тела). Полученный материал подвергался статистической обработке по методу Стьюдента и Фишера. Вычислялись средние и ошибки средних при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе эксперимента, по мере увеличения его продолжительности, общее состояние подопытных крыс ухудшалось. Понижалась двигательная активность. Шерсть их становилась взъерошенной, имела неопрятный вид. На 8-е сутки опыта при «подъемах» начинали погибать отдельные животные. Эти изменения отмечались во всех подопытных группах, в большей степени среди самцов. Исключение составили «старые» самки, у которых гибели вовсе не наблюдалось, а внешний вид и общее состояние подопытных крыс почти не отличались от контрольных.

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Гипоксическое воздействие приводило к замедлению прироста массы тела в группах «взрослые» и «старые» самцы и у «взрослых» самок. У самцов замедление было более выражено. Уровень потребления кислорода повышался у «молодых» самцов и «старых» самок и понижался во всех остальных подопытных группах, за исключением «старых» самцов, среди которых достоверных изменений по этому показателю не выявлено. У «взрослых» самок снижение потребления кислорода происходило в большей степени, чем у самцов соответствующего возраста.

Хроническое действие гипоксии на самцов приводило к снижению содержания эритроцитов в крови у «старых» животных. Число эритроцитов у «взрослых» самцов повышалось. У самок наблюдалось увеличение содержания гемоглобина и числа эритроцитов во всех возрастных группах, причем содержание гемоглобина в большей степени возрастало в крови «молодых» самок, а содержание эритроцитов — в крови «взрослых». Последние отличались более выраженными изменениями по этим показателям, по сравнению с самцами соответствующего возраста.

У самцов длительное гипоксическое воздействие приводило к снижению пероксидазной активности крови и у «молодых» и у «старых» крыс. Активность пероксидазы крови у самок возрастала во всех возрастных группах, в большей степени у «взрослых». Многодневное действие гипоксической гипоксии вызывало изменение числа эозинофилов в периферической крови только «взрослых» и «старых» самцов, причем у первых оно понижалось, а у вторых — повышалось.

Вне зависимости от пола, отмечалось снижение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках «взрослых» и «старых» животных. Что касается «молодых» крыс, то среди животных это в возрастной группы увеличение концентрации витамина С

Таблица 1

Влияние хронического действия гипоксической гипоксии на ряд показателей жизнедеятельности организма белых крыс разного возраста и пола ($X \pm m$)

Показатели	Самцы			Самки		
	«Молодые»	«Взрослые»	«Старые»	«Молодые»	«Взрослые»	«Старые»
Масса тела, г	28,9 ± 0,7 (28,1 ± 1,0)	259,0 ± 8,0* (295,3 ± 7,0)	410,5 ± 19,3 (443,4 ± 13,1)	36,3 ± 1,6 (28,0 ± 1,4)	142,4 ± 11,1 (136,7 ± 10,0)	244,9 ± 7,1 (250,6 ± 11,0)
Потребление O_2 , мл $O_2/100$ г массы в мин	5,67 ± 0,26* (2,21 ± 0,12)	1,86 ± 0,11* (2,17 ± 0,10)	2,84 ± 0,41 (2,30 ± 0,33)	2,65 ± 0,15* (3,63 ± 0,20)	2,47 ± 0,14* (3,37 ± 0,29)	9,12 ± 0,32* (7,51 ± 0,38)
Гемоглобин, г/л	93,3 ± 1,8* (103,0 ± 3,3)	162,2 ± 3,9 (154,0 ± 3,5)	145,0 ± 4,9 (152,0 ± 3,7)	127,7 ± 4,2 (106,6 ± 2,2)*	155,0 ± 5,8* (134,0 ± 4,4)	160,0 ± 5,0* (149,0 ± 1,6)
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	5,39 ± 0,15 (4,95 ± 0,25)	4,73 ± 0,09* (4,43 ± 0,10)	7,78 ± 0,08* (8,47 ± 0,11)	4,96 ± 0,13* (4,36 ± 0,08)	5,44 ± 0,21* (4,39 ± 0,27)	5,50 ± 0,18* (4,82 ± 0,10)
Пероксидаза, сек	38,2 ± 1,2* (29,1 ± 1,0)	19,9 ± 1,0 (20,3 ± 0,7)	36,6 ± 0,9* (30,2 ± 1,1)	22,6 ± 1,0* (25,6 ± 0,8)	16,8 ± 1,1* (23,0 ± 1,2)	17,1 ± 1,1* (20,1 ± 0,7)
Эозинофилы, $10^6/\text{л}$	104,0 ± 12,1 (118,1 ± 15,4)	190,2 ± 14,0* (253,1 ± 16,4)	232,0 ± 23,3* (161,0 ± 7,0)	119,1 ± 13,4 (98,2 ± 7,1)	238,0 ± 31,1 (260,7 ± 24,5)	319,0 ± 19,0 (296,1 ± 13,1)
Аскорбиновая кислота в надпочечниках, мг %	518,3 ± 34,3 (431,3 ± 35,3)	218,3 ± 19,3* (442,1 ± 23,7)	309,5 ± 15,7* (440,0 ± 34,3)	262,8 ± 3,6* (209,6 ± 12,0)	228,6 ± 20,7* (423,4 ± 40,1)	171,1 ± 24,2* (330,5 ± 30,1)
Гипофиз, железа, мг/масса тела, г	0,041 ± 0,002 (0,050 ± 0,003)	0,032 ± 0,001 (0,033 ± 0,001)	0,028 ± 0,001 (0,028 ± 0,001)	0,055 ± 0,010 (0,056 ± 0,008)	0,059 ± 0,006 (0,046 ± 0,012)	0,055 ± 0,003 (0,056 ± 0,003)
Надпочечник, железа, мг/масса тела, г	0,110 ± 0,007 (0,103 ± 0,005)	0,070 ± 0,004 (0,063 ± 0,004)	0,065 ± 0,003 (0,057 ± 0,005)	0,155 ± 0,009* (0,115 ± 0,012)	0,114 ± 0,010 (0,097 ± 0,008)	0,129 ± 0,013 (0,116 ± 0,002)
«Индекс резистентности», ед.	0,63 ± 0,11* (3,09 ± 0,30)	1,49 ± 0,16 (1,37 ± 0,17)	0,84 ± 0,15 (1,04 ± 0,15)	3,34 ± 0,24* (2,10 ± 0,16)	1,54 ± 0,14 (1,58 ± 0,16)	0,37 ± 0,02* (0,45 ± 0,02)

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; в скобках — контроль

в надпочечниках выявлено только у самок. Повышение уровня аскорбиновой кислоты у «молодых» самцов было недостоверным. При этом массовые индексы гипофиза и надпочечников достоверно не изменялись во всех подопытных группах, за исключением «молодых» самок, у которых отмечалось увеличение относительной массы надпочечников.

Изменения величины «индекса резистентности» под действием хронической гипоксии наблюдались только в крайних возрастных группах («молодые» и «старые»). У «молодых» самцов отмечалось уменьшение величины этого показателя, у «молодых» самок он увеличивался, а у «старых» — уменьшался. Причем у «старых» самок эти изменения носили достоверный характер.

Отсутствие среди «старых» самок даже отдельных погибших в ходе хронического гипоксического воздействия животных, как это наблюдалось во всех других подопытных группах, позволило продлить для них гипоксическую нагрузку. При этом «высота» каждого дневного «подъема» составляла уже не 8250, а 9500 метров. Первые погибшие животные появились лишь на 6 сутки от начала этой дополнительной гипоксической нагрузки, еще раз подтверждая исключительно повышенную устойчивость «старых» самок к гипоксическому воздействию.

Обнаруженный факт более высокой чувствительности молодого и старого организма, по сравнению

со взрослым, к хроническому воздействию неблагоприятных факторов подтверждается данными ряда исследователей. В частности, это нашло отражение в работе при изучении действия на организм разного возраста стирола, эпихлоргидрина, формальдегида, гипериза и других химических веществ, выделяющихся из полимерных материалов [1]. Как можно объяснить эти факты, почему и в случае хронического действия гипоксической гипоксии «молодые» и «старые» животные оказываются более чувствительными, чем «взрослые»? Ответные реакции организма на хроническое воздействие существенно отличаются от реакций на острое воздействие. При остром воздействии на смертельном уровне в большей мере проявляется специфический механизм действия повреждающего фактора [11]. В случае хронического действия между реакциями защиты и проявлениями недостаточности той или иной функциональной системы складываются особые отношения. Процесс, как правило, течет фазно. В начале хронического воздействия в ответ на нарушение постоянства внутренней среды организма вступают в строй различные защитно-приспособительные механизмы. Работа этих механизмов восстанавливает нарушенный гомеостаз и, по мере развития процесса, совершенствуется, становится более экономной. При этом функции многих защитно-приспособительных систем нормализуются. Одна-

ко, если вредное влияние, вызвавшее определенные сдвиги защитно-приспособительных систем, будет продолжаться или возрастет по интенсивности, наступает «сырь» защитных механизмов и начинают проявляться признаки недостаточности функций. При этом особое значение имеют неспецифические, универсальные реакции адаптации, такие, например, как общий адаптационный синдром [22].

Стресс, развивающийся при хроническом действии факторов малой интенсивности, характеризуется постепенной мобилизацией и расходованием адаптационных резервов. Хорошо известна периодизация реакций стресса. Первая стадия — мобилизация адаптационных резервов — сопровождается формированием новой «функциональной системности» организма, адекватной новым экстремальным требованиям среды [5]. Затем следует стадия устойчивого расходования адаптационных резервов и, наконец, стадия их истощения.

Результаты периодических «подъемов» крыс на «высоту» в барокамере показали, что «молодые» и «старые» животные более чувствительны к длительному гипоксическому воздействию, чем «взрослые». При этом как среди самцов, так и самок «молодых» и «старых» крыс наблюдалась отклонения по группам различных показателей, но практически всегда — по показателям, характеризующим функциональную активность гипофиз-адреналовой системы.

В связи с этим понятно выявление в первую очередь неспецифического компонента ответной реакции организма, в частности, со стороны гипофиз-адреналовой системы. По совокупности показателей, характеризующих уровень функциональной активности гипофиз-адреналовой системы, у «молодых» и «старых» крыс обоего пола в конце эксперимента наблюдалось ее угнетение. Наблюдаемое при гипоксии усиление функции внешнего дыхания и кровообращения обеспечивается в первую очередь нервно-рефлекторными механизмами. С возрастом функциональные возможности висцеральных систем снижаются [9]. С этих позиций сниженная активность гипофиз-адреналовой системы «старых» животных, как уменьшенный добавочный стимул трат АТФ применительно к обеспечению их устойчивости к гипоксии, представляется целесообразным сдвигом.

В случае недостаточности функциональных возможностей гипофиз-адреналовой системы, возможно появление изменений по ряду других показателей, в частности пероксидазы крови. Несомненно, инактивация пероксида водорода, образующейся при действии гипоксических факторов, вносит свое положительное влияние, но этот «вклад» не являет-

ся основным в определении уровня устойчивости. К тому же известно, что более высокий антиоксидантный резерв плазмы крови самок с возрастом снижается [7]. Мы склонны трактовать такие события как напряжение адаптивных механизмов организма [6]. Показано, что исходное состояние функциональной активности гипофиз-адреналовой системы у животных разного возраста различно: с увеличением возраста, вне зависимости от пола, эта активность уменьшается [18]. Для обеих крайних возрастных групп крыс, в отличие от половозрелых крыс среднего возраста, характерно выраженное участие в ответных реакциях на хроническое воздействие неблагоприятных факторов гипофиз-адреналовой системы и наступление изменений, свойственных фазе истощения. Совсем молодые и крайне старые животные демонстрируют недостаточную мощность гипофиз-адреналовой системы [3, 15, 26]. У «молодых» это связано с незаконченностью процесса ее функционального созревания и координации с другими регулирующими системами, а у «старых» обусловлено сложными возрастными изменениями, которые, как выяснилось в случае острого воздействия, могут иметь адаптивное значение [16]. При хроническом действии общая функциональная недостаточность гипофиз-адреналовой системы и у «молодых» и у «старых» животных приводит к более выраженным изменениям, чем у «взрослых». К тому же, факторы малой интенсивности реализуют свое вредное действие через неспецифический ответ гипофиз-адреналовой системы [14].

В этой связи становятся понятными обнаруженные половые особенности в ответных реакциях, которые заключались в том, что самки оказывались в основном более чувствительными, чем их ровесники самцы. Известно, что гипофиз-адреналовая система самок более реактивна, чем у самцов [2, 24], и что самки более чувствительны к стрессорным воздействиям [12, 21, 25]. Существуют, например, указания на то, что хроническая гипобарическая гипоксия повышает адаптивные возможности женщин с климактерическим синдромом [8].

В целом можно заключить, что сложный эволюционно обусловленный биологический процесс старения формирует новый уровень и даже новый способ приспособления к среде. В этих условиях выгодным может оказаться даже понижение функциональной активности части регуляторных систем, в частности, гипофиз-адреналовой [22], которое, как показано в наших экспериментах, повысило резистентность к гипоксии «старых» крыс-самок. Однако, адаптивная направленность таких сдвигов может быть выявлена скорее в сравнительных ис-

следованиях, которые учитывали бы интенсивность воздействия факторов на организм.

ВЫВОДЫ

- При хроническом воздействии факторов гипоксической природы (периодические «подъемы» в барокамере) среди самцов и самок крыс наиболее чувствительными оказались группы совсем молодых (0,5 месяца) и крайне старых (26 месяцев) животных.
- Самки всех возрастных групп были чувствительнее самцов соответствующих возрастных периодов.
- Повышенная чувствительность к хроническому гипоксическому воздействию крайне старых (26 месяцев) животных определяет характер ответных реакций в зависимости от пола: у самок они носят адаптивную направленность, а у самцов — патологическую.
- Возрастное снижение функциональной активности гипофиз-адреналовой системы как приспособительный механизм при хроническом гипоксическом воздействии эффективно используется только организмом крайне старых (26 месяцев) самок, в отличие от самцов того же возраста.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова Л.П. Влияние веществ, выделяемых полимерным материалом, на организм животных в возрастном аспекте. Гигиена и санитария. 1985; 7: 19–20.
- Анищенко Т.Г., Брилль Г.Е., Романова Т.П., Игошева Н.Б. Половые различия адренокортичальной чувствительности и устойчивости к цереброваскулярным повреждениям у крыс при сильном стрессе. Бюлл. эксперим. биол. 1992; 114 (10): 353–55.
- Бажанова Е.Д. Старение и морфофункциональные изменения гипоталамо-гипофизарно-адренокортичальной системы. Журн. эвол. биохим. и физиол. 1995; 31 (1): 92–102.
- Васильев Г.А., Беляев В.А., Тиунов Л.А. К вопросу об оценке радиочувствительности белых крыс. Радиобиология. 1966; 4 (5): 687–89.
- Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптивные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону: Ростовский ун-т, 1990.
- Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина; 1986.
- Козак М.В. Возрастные и половые различия осмотической резистентности эритроцитов при изменении свободно-радикальных процессов в организме. Естественные науки. 2009; 4: 89–96.
- Константинова О.Д., Тиньков А.Н., Кшнясева С.К. Гипобарическая гипоксия в лечении климактерического синдрома. Мед. Альманах. 2010; 4: 194–97.
- Коркушко О.В., Асанов Э.О., Писарук А.В., Чеботарев Н.Д. Устойчивость к гипоксии в пожилом возрасте и факторы, ее определяющие. Буковинський мед. вісник. 2011; 15 (3): 185–92.
- Корнеев А.А. О формировании индивидуальной резистентности организма к острой гипоксии в процессе онтогенеза. Патол. физиол. эксперим. терапия. 1991; 35 (1): 41–44.
- Меерсон Ф.З., Пшеникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина; 1988.
- Петров М.Н. Выявляемость хронических заболеваний в зависимости от пола и возраста. Сов. мед. 1988; 6: 58–60.
- Сиротинин Н.Н. Эволюция резистентности и реактивности организма. М.: Медицина; 1981.
- Трахтенберг И.М., Тычинин В.А., Талакин Ю.Н. и др. Экспериментальные данные к анализу воздействия на организм тяжелых металлов. Токсикол. вестн. 1994; 4: 27–31.
- Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука; 1988.
- Хайцев Н.В. Возрастная устойчивость к гипоксии и оценка токсичности продуктов горения полимерных материалов. Токсикол. вестн. 1998; 5: 9–12.
- Хайцев Н.В. Роль возрастных, половых и индивидуальных особенностей организма в устойчивости к гипоксии. Журн. эволюц. биохим. и физиол. 1998; 34 (6): 734–36.
- Шевченко Ю.А., ред. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2000.
- Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabeyhinski M.A., Egormin P.A., Yurova M.N., Semenchenko A.V., Tyn-dyk M.L., Panchenko A.V., Trashkov A.P., Vasiliev A.G., Khaitsev N.V. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. Cell Cycle. 2015; 14 (1): 46–55.
- Gasche Y., Unger P.-F., Berner M. et al. Le nourrisson est-il résistant à la toxicité du monoxyde de carbone? Schweiz. med. Wochenschr. 1993; 123 (51–52): 2413–17.
- Hyypura M.T. Psychoendocrine aspects of coping with distress. Ann. Clin. Res. 1987; 19 (2): 78–82.
- Pedersen W.A. Impact of aging on stress-responsive neuroendocrine systems. Mech. Ageing Dev. 2001; 122: 963–83.
- Selye H. Stress without distress. N.Y.: Hodder and Stoughton; 1974.
- Silva J.A.P. Da, Peers S.H., Perretti M., Willoughby D.A. Sex steroids affect glucocorticoid response to chron-

- ic inflammation and to interleukin-1. *J. Endocrinol.* 1993; 136 (3): 389–97.
25. Stoney C.M., Owens J.F., Matthews K.A. et al. Influences of the normal menstrual cycle on physiologic functioning during behavioral stress. *Psychophysiology*. 1990; 27 (2): 125–35.
 26. Van Eekelen J.A.M., Rots N.Y., Sutanto W. et al. Brain corticosteroid receptor gene expression and neuroendocrine dynamics during aging. *J. Steroid Biochem. and Mol. Biol.* 1991; 40 (4–6): 679–83.
- REFERENCES**
1. Aksanova L.P. Vliyanie veshchestv, vydelyaemykh polimernym materialom, na organizm zhivotnykh v vozrastnom asprkte [Age-dependant aspects of the effect of substances exuded by polymers upon animal organism]. *Gigiena i sanitariya*. 1985; 7: 19–20. (in Russian).
 2. Anishchenko T.G., Bpill' G.E., Romanova T.P., Igosheva N.B. Polovye pazlichiyia adrenokortikal'noy chuvstvitel'nosti i ustoychivosti k tserebpovaskulyarnym povpezhdeniyam u krys pri sil'nom stresse [Sex-specific features of adrenocortical sensitivity and resistance to cerebrovascular ailments in rats in case of severe stress]. *Byull. eksperim. biol.* 1992; 114 (10): 353–55. (in Russian).
 3. Bazhanova E.D. Starenie i morfotekhnicheskie izmeneniya gipotalamo-gipofizarno-adrenokortikal'noy sistemy [Ageing and morphofunctional changes of hypothalamohypophyseoadrenocortical system]. *Zhurn. evol. biokhim. i fiziol.* 1995; 31 (1): 92–102. (in Russian).
 4. Vasil'ev G.A., Belyaev V.A., Tiunov L.A. K voprosu ob otsenke radiochuvstvitel'nosti belykh krys [To assessment of radiosensitivity of white rats]. *Radiobiologiya*. 1966; 4 (5): 687–89. (in Russian).
 5. Gapkavi L.Kh., Kvakinina E.B., Ukolova M.A. Adaptatsionnye reaktsii i rezistentnost' organizma [Adaptation reactions and the resistance of the organism]. Rostov-na-Donu: Rostovskiy un-t, 1990. (in Russian)
 6. Golikov S.N., Sanotskiy I.V., Tiunov L.A. Obshchie mekhanizmy toksicheskogo deystviya [General mechanisms of toxic effect]. L.: Meditsina; 1986. (in Russian).
 7. Kozak M.V. Vozrastnye i polovye razlichiyia osmoticheskoy rezistentnosti eritrocytov pri izmenenii svobodno-radikal'nykh protsessov v organizme [Sex and age differences of RBC osmotic resistance during changes of free-radical processes in the organism]. *Estestvennye nauki*. 2009; N 4: 89–96. (in Russian).
 8. Konstantinova O.D., Tin'kov A.N., Kshnyaseva S.K. Gipobaricheskaya gipoksiya v lechenii klimaktericheskogo sindroma [Hypobaric hypoxia in the treatment of climacteric syndrome]. *Med. Al'manakh*. 2010; N 4: 194–97. (in Russian).
 9. Korkushko O.V., Asanov E.O., Pisaruk A.V., Chebotarev N.D. Ustoychivost' k gipoksii v pozhilom vozraste i faktory, ee opredelyayushchie [Resistance to hypoxia in aged individuals and factors that determine it]. *Bukovins'kiy med. visnik*. 2011; 15 (3): 185–92. (in Russian).
 10. Korneev A.A. O formirovaniyu individual'noy rezistentnosti organizma k ostroy gipoksii v protsesse ontogeneza [On forming individual resistance of the organism to acute hypoxia in ontogenetic process]. *Patol. fiziol. eksperim. terapiya*. 1991; 35 (1): 41–44. (in Russian).
 11. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. Adaptatsiya k stresornym situatsiyam i fizicheskim nagruzкам [Adaptation to stressor situations and exercise stress]. M.: Meditsina; 1988. (in Russian).
 12. Petrov M.N. Vyavlyayemost' khronicheskikh zabolевaniy v zavisimosti ot pola i vozrasta [Detectability of chronic ailments depending on sex and age]. *Sov. med.* 1988; 6: 58–60. (in Russian).
 13. Sirotinin N.N. Evolyutsiya rezistentnosti i reaktivnosti organizma [Evolution of resistance and reactivity of the organism]. M.: Meditsina; 1981. (in Russian).
 14. Trakhtenberg I.M., Tychinin V.A., Talakin Yu.N. i dr. Eksperimental'nye dannye k analizu vozdeystviya na organizm tyazhelykh metallov [Experimental data for the assessment of the effect of heavy metals on the organism]. *Toksikol. vestn.* 1994; N 4: 27–31. (in Russian).
 15. Frol'kis V.V. Starenie i uvelichenie prodolzhitel'nosti zhizni [Ageing and increased life span]. L.: Nauka; 1988. (in Russian).
 16. Khaytsev N.V. Vozrastnaya ustoychivost' k gipoksii i otsenka toksichnosti produktov goreniya polimernykh materialov [Age-dependant resistance to hypoxia and the assessment of polymers combustion products toxicity]. *Toksikol. vestn.* 1998; 5: 9–12. (in Russian).
 17. Khaytsev N.V. Rol' vozrastnykh, polovyykh i individual'nykh osobennostey organizma v ustoychivosti k gipoksii [The role of age sex and individual peculiarities of the organism in resistance to hypoxia]. *Zhurn. evolyuts. biokhim. i fiziol.* 1998; 34 (6): 734–36. (in Russian).
 18. Shevchenko Yu.A., red. Gipoksiya. Adaptatsiya, patogenez, klinika [Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinical features]. SPb.: ELBI-SPb; 2000. (in Russian).
 19. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabrezhinski M.A., Egormin P.A., Yurova M.N., Semenchenko A.V., Tyn-dyk M.L., Panchenko A.V., Trashkov A.P., Vasiliev A.G., Khatsev N.V. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. *Cell Cycle*. 2015; 14 (1): 46–55.

20. Gasche Y., Unger P.-F., Berner M. et al. Le nourrisson est-il résistant à la toxicité du monoxyde de carbone? Schweiz. med. Wochenschr. 1993; 123 (51–52): 2413–17.
21. Hyypura M.T. Psychoendocrine aspects of coping with distress. Ann. Clin. Res. 1987; 19 (2): 78–82.
22. Pedersen W.A. Impact of aging on stress-responsive neuroendocrine systems. Mech. Ageing Dev. 2001; 122: 963–83.
23. Selye H. Stress without distress. N.Y.: Hodder and Stoughton; 1974.
24. Silva J.A. P. Da, Peers S.H., Perretti M., Willoughby D.A. Sex steroids affect glucocorticoid response to chronic inflammation and to interleukin-1. J. Endocrinol. 1993; 136 (3): 389–97.
25. Stoney C.M., Owens J.F., Matthews K.A. et al. Influences of the normal menstrual cycle on physiologic functioning during behavioral stress. Psychophysiology. 1990; 27 (2): 125–35.
26. Van Eekelen J.A.M., Rots N.Y., Sutanto W. et al. Brain corticosteroid receptor gene expression and neuroendocrine dynamics during aging. J. Steroid Biochem. and Mol. Biol. 1991; 40 (4–6): 679–83.

◆ Информация об авторах

Хайцев Николай Валентинович – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Васильев Андрей Глебович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

Трашков Александр Петрович – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Кравцова Алефтина Алексеевна – канд. биол. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: aleftinakravcova@mail.ru.

Балашов Лев Дмитриевич – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: levbalashov@mail.ru.

Khaytsev Nikolay Valentinovich – MD, PhD, Dr Biol Sci, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Vasiliev Andrey Glebovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Trashkov Aleksandr Petrovich – MD, PhD, Assoc. Professor, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Kravtsova Alefтиna Alekseevna – PhD, Associate Professor, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: aleftinakravcova@mail.ru.

Balashov Lev Dmitrievich – MD, PhD, Assoc. Professor, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: levbalashov@mail.ru.