Дата публикации: 01.03.2022
DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_01_29
УДК 613.2

Publication date: 01.03.2022
DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_01_29
UDC 613.2

ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ АУТОФАГИИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

И.А. Тхакушинов, С.П. Лысенков
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский Государственный Технологический Университет», г. Майкоп, Россия

Аннотация. В статье представлены результаты исследования активности аутофагии у относительно здоровых лиц (50 женщин и 17 мужчин) в различных возрастных категориях (28-69 лет). Активность аутофагии оценивали по концентрации белка-маркера Beclin-1 (беклин-1). Было установлено, что показатели концентрации беклин-1 как у мужчин, так и женщин отличаются высокой вариабельностью. Сравнительный статистический анализ показателей активности аутофагии по гендерному и возрастному признаку не выявил достоверных различий. Однако, у мужчин с нормальным весом, в отличии от женщин, выявлены прямые корреляционные связи ($r=0,96$; $p<0,01$) с количеством внеклеточной воды, а у мужчин с ожирением – с содержанием мышечной, тощей массы ($r=0,62$; $p<0,05$) и общим количеством воды ($r=0,62$; $p<0,05$). Общим оказалось наличие у мужчин и женщин прямой корреляционной связи с количеством эозинофилов. У женщин молодого возраста и у мужчин среднего возраста выявлена отрицательная корреляционная связь холестерина липопротеидов высокой плотности ($r=-0,63$; $p<0,05$) с уровнем беклина-1, а также прямая связь у мужчин среднего возраста и у мужчин ожирением с уровнем триглицеридов ($r=0,65$; $p<0,05$). У женщин с нормальным весом отмечена прямая корреляционная связь с уровнем гемоглобина ($r=0,55$; $p<0,01$) и количеством эритроцитов ($r=0,68$; $p<0,01$).
Ключевые слова: аутофагия, Beclin-1, мужчины, женщины, возраст, масса тела, липидный обмен.

GENDER AND AGE FEATURES OF AUTOPHAGY ACTIVITY AMONG HEALTHY PEOPLE

I.A. Tkhakushinov, S.P. Lysenkov
Majkop State Technological University, Majkop, Russia

Annotation. The article presents the results of a study of autophagy activity in relatively healthy individuals (50 women and 17 men) in different age categories (28-69 years). Autophagy activity was assessed by the concentration of the marker protein Beclin-1. It was found that the levels of beclin-1 concentration in both men and women are highly variable. Comparative statistical analysis of indicators of autophagy activity by gender and age did not reveal significant differences. However, in men with normal weight, in contrast to women, direct correlations were revealed ($r=0,96$; $p<0,01$) with the amount of extracellular water, and in obese men with the content of lean muscle mass ($r=0,62$; $p<0,05$) and the total amount of water ($r=0,62$; $p<0,05$). The common thing was the presence in men and women of a direct correlation with the number of eosinophils. Young women and middle-aged men demonstrated a negative correlation between HDL cholesterol ($r=-0,63$; $p<0,05$) with the level of beclin-1, as well as a direct relationship in middle-aged men and obese men with triglyceride levels ($r=0,65$; $p<0,05$). In women with normal weight, there was a direct correlation with the level of hemoglobin ($r=0,55$; $p<0,01$) and the number of erythrocytes ($r=0,68$; $p<0,01$).
Key words: autophagy, Beclin-1, men, women, age, body mass, lipid metabolism.

Введение. Повышенный интерес к изучению аутофагии обусловлен большим разнообразием эффектов, сопровождающих этот процесс, и участием аутофагии в поддержании внутриклеточного гомеостаза.

Аутофагия облегчает деградацию агрегированных белков и компонентов клетки. Одной из важных функций аутофагии является предотвращение некроза и нестабильности генома клеток. Можно предположить, что аутофагия может играть большую роль в профилактике ряда заболеваний, поэтому оправдан поиск способов регуляции активности этого процесса.

Так, одним из путей активации аутофагии считается голодание или ограничение питания [1]. Ряд ученых предположили благотворительное влияние ограничения питания на улучшение состояния здоровья человека и продолжительность его жизни [2-4]. Lu D.L. и соавт. [5] исследовали влияние голодания на холодостойкость рыб и сделали вывод, что голодание способствует активации аутофагии и противостоянию холодовому стрессу. Mizushima N., Levine B. [6] в своих исследованиях на мышах выявили физиологические и патологические эффекты аутофагии. Sciaretta S. [7] в исследовании на экспериментальных моделях пришел к выводу, что аутофагия важна для сохранения структуры и функции механизмов сердца. Ueno T., Komatsu M. [8] в результате анализа литературы нашли подтверждение положительной роли аутофагии для поддержания основных функциях печени, таких как гликогенолиз, глюконеогенез и β окисление. Этот вывод относительно функции печени и аутофагии был подтвержден в экспериментах на мышах Schneider J.L. и соавт [9]. В исследовании Kim Y.A. и соавт [10] показано, что аутофагия имеет большое значение для сохранения мышечной массы и поддержании ее целостности, особенно у стареющих особей. Berg M.J. и соавт. [11] на биопсийном посмертном материале мозга умерших пациентов с болезнью Альцгеймера установили тот факт, что в позднем возрасте накопление патологических форм белка способствует нейродегенеративным процессам и старению, а благодаря активизации аутофагии данные процессы можно замедлить. При патологических состояниях аутофагия может играть как положительную, так и отрицательную роль. Например, при болезни Альцгеймера и Паркинсона аутофагия играет благоприятную роль, однако при онкологических заболеваниях аутофагия может способствовать выживанию клеток опухоли, поэтому этот вопрос остается открытым [12].

Следует отметить, что большинство данных по аутофагии при различных физиологических и патологических состояниях были получено в экспериментах на животных. Однако активность аутофагии у человека в зависимости от массы, возраста, гендерной принадлежности при физиологических условиях остается малоизученной.

Цель исследования – установить возможные различия активности аутофагии у мужчин и женщин в зависимости от возраста, состава тела, клинических и биохимических показателей.

Методы и организация исследования. Исследование проведено на 20 мужчинах и 55 женщинах. В связи с высокой вариабельностью концентрации беклина, для характеристики выборки был выбран межпроцентильный интервал 5%-95%. В указанный интервал были включены 17 мужчин в возрасте от 30 до 69 лет, массой тела от 68,6 до 198 кг, и 50 женщин в возрасте от 28 до 68 лет, массой тела от 57,2 до 171,6 кг. Все участники исследования проходили обследование до получения профилактического оздоровительного курса на базе клиники ООО «Центр здоровье» в г. Майкопе. Клинический и биохимический анализ крови включал в себя общий анализ крови, общий холестерин (ОХ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ). Определение показателей состава тела (мышечной массы – М.М., тощей массы – Т.М., жировой массы – Ж.М., общей воды тела – ОВТ, внеклеточной воды – Внек. В., внутри-

клеточной воды – Внут. В.) проводили импедансометрическим способом на аппарате Medi Ld (France) с помощью программного обеспечения EIS-ESTECK (США). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по коэффициенту Кетле: отношение массы тела (кг) к росту ($м^2$). Ожирение диагностировали при ИМТ ≥30 $кг/м^2$. Активность процессов аутофагии определяли при помощи белка Beclin-1 (беклин-1). Концентрацию беклина-1 определяли методом иммуноферметного анализа (ИФА) на аппарате "CLARIOstarplus" BMG LABTECH (Germany) при помощи тест-наборов "Cloud-Clone Corp" (USA). Забор крови осуществляли утром натощак при поступлении в оздоровительный центр. Концентрация маркера выражалась в пг/мл.

Обследуемые были разделены на 3 возрастные группы, согласно рекомендациям ВОЗ: молодой возраст – от 18 до 44 лет, средний возраст – от 45 до 60 лет и пожилой возраст – от 61 до 75 лет.

Анализ цифровых данных проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics (26.0). Для характеристики статистического ряда использовалась описательная статистика (процентили 5%-95%) с вычислением медианы, среднего значения, ошибки средней, минимального и максимального значения. Для сравнения средних значений использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, параметрический t-критерий Стьюдента. В целях выявления связей между исследуемыми параметрами использовался корреляционный анализ Пирсона. Связь считалась достоверной при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Как показали результаты исследования как у женщин, так и у мужчин, показатели уровня беклина-1 характеризовались высокой вариабельностью. Так, у женщин в межпроцентильном интервале 5%-95% разброс показателей составил 4,7-216,6 пг/мл (Mcp=59,2 пг/мл; медиана – 44,3 пг/мл; n=50); у мужчин в указанном межпроцентильном диапазоне показатели варьировали от 9,8 пг/мл – 141,7 пг/мл (Mcp 48,8 пг/мл; медиана – 35,4 пг/мл; n=17). Статистический анализ не выявил достоверных различий средних показателей концентрации беклина у мужчин и женщин.

Сравнение активности беклина по возрастным группам показал отсутствие достоверных различий в группе молодых ($p<0,39$), среднего ($p<0,19$) и пожилого ($p<0,6$) возраста.

Сравнительный анализ уровня беклина в зависимости от массы тела у женщин и мужчин не выявил статистических различий как у лиц с нормальным весом ($p<0,1$), так и у лиц с ожирением ($p<0,1$).

Сопоставление показателей корреляционных связей между уровнем беклина и возрастом выявило положительные связи только в группе у женщин пожилого возраста ($r=0,57$; $p<0,05$).

Аналогичное сравнение показателей по массе тела выявил достоверную связь ($r=0,63$; $p<0,05$) только в группе женщин молодого возраста. У мужчин пожилого возраста установлено наличие прямой достоверной связи с содержанием внутриклеточной воды ($r=0,84$; $p<0,05$).

У женщин как с нормальным весом, так и с ожирением не выявлялись корреляционные связи с компонентами состава тела, в то время как у мужчин с нормальным весом были выявлены прямые связи ($r=0,96$; $p<0,01$) с количеством внеклеточной воды, а у мужчин с ожирением – с мышечной, тощей ($r=0,62$; $p<0,05$) массой и общим количеством воды ($r=0,62$; $p<0,05$).

Наличие прямой связи с мышечной массой можно предположительно объяснить значительным вкладом процесса аутофагии в мышечной ткани (Kim Y.A. и соавт., 2013) [3]. Преобладание в составе тела мышечной массы у мужчин, вероятно, делает этот процесс более выраженным, чем у женщин.

У женщин с нормальным весом выявлялись положительные корреляционные связи с эозинофилами ($r=0,48$; $p<0,05$) и отрицательные с количеством эритроцитов ($r=-0,68$; $p<0,01$) и гемоглобином ($r=-0,55$; $p<0,01$). У женщин с ожирением такие связи беклина-1 выявлены только с эозинофилами

(r=0,58; p<0,01). Наличие связи между активностью беклина-1 и эритроцитами, гемоглобином, возможно, связана с менструальными циклами, кровопотерей и, соответственно, активацией аутофагии, сопровождающие эти циклы.

У мужчин с нормальным весом, так же, как и у женщин, установлена корреляционная связь с количеством эозинофилов (r=0,97; p<0,05), а у мужчин с ожирением – прямая связь с количеством лейкоцитов (r=0,52; p<0,05).

Общим у мужчин и женщин является наличие корреляционных связей между количеством эозинофилов у лиц с нормальным весом и уровнем беклина-1.

Характеристика особенностей липидного спектра с концентрацией беклина-1 заключалась в том, что у женщин молодого возраста выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем беклина-1 и ЛПВП, а также отсутствие каких-либо с связей у женщин с нормальным весом и ожирением.

Аналогичная отрицательная корреляционная связь установлена между ЛПВП и уровнем беклина-1 (r=-0,63; p<0,05) у мужчин среднего возраста. Отличие реакции липидного обмена у мужчин этой возрастной группы и у мужчин с ожирением заключается в наличии прямой корреляционной связи с уровнем триглицеридов (r=0,65, p<0,05; r=0,57, p<0,05 соответственно).

Заключение. Таким образом, у здоровых обследованных лиц отмечается значительная вариабельность показателей беклина-1, которые статистически не отличались у мужчин и женщин разных возрастных групп и массы. Особенностью реакции крови у мужчин с ожирением являлось наличие прямой корреляционной связи активности аутофагии и количеством лейкоцитов. Наличие указанной связи можно объяснить той провоспалительной функцией, которую приобретает жировая масса у лиц с ожирением. Синтез провоспалительных цитокинов является доказанным фактом [13]. Усиление аутофагии можно расценивать как защитную реакцию, направленную на коррекцию цитокинового баланса в организме человека. Общими закономерностями являются наличие прямых связей у мужчин и женщин с количеством эозинофилов. Отличительной особенностью у женщин среднего возраста является наличие отрицательных связей с уровнем гемоглобина.

Общими закономерностями между уровнем беклина-1 и биохимическими показателями можно назвать отрицательные связи с ЛПВП у мужчин среднего и женщин молодого возрастов, а отличием – наличие положительной связи с уровнем триглицеридов у мужчин среднего возраста и у мужчин с ожирением.

Наличие отрицательной корреляционной связи между ЛПВП возможно связано с активацией потребления ЛПВП при формировании аутофагосомы. На этот счет имеются в литературе некоторые подтверждения [14]. Не исключено, что и триглицериды играют роль в этом аутофагическом потоке. Следует подчеркнуть, что все эти процессы и связи установлены в относительно здоровом организме. В то же время можно предположить, что нарушение механизмов аутофагии существенным образом может сказаться на липидном обмене. Для конкретизации этих предположений необходимы дальнейшие исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chung K.W. The Effects of Calorie Restriction on Autophagy: Role on Aging Intervention / K.W. Chung, H.Y. Chung // Nutrients. – 2019. – Vol. 11. – № 12. – P. 2923. DOI: 10.3390/nu 11122923.

2. Aris J.P. Autophagy and leucine promote chronological longevity and respiration proficiency during calorie restriction in yeast / J.P. Aris, A.L. Alvers, R.A. Ferraiuolo, L.K. Fishwick, A. Hanvivatpong, D. Hu, C. Kirlew, M.T. Leonard, K.J. Losin, M. Marraffini, A.Y. Seo, V. Swanberg, J.L. Westcott, M.S. Wood, C. Leeuwenburgh, W.A. Dunn Jr. // Experimental gerontology. – 2013. – Vol. 48. – № 10. – P. 1107-1119. DOI: 10.1016/j. exger.2013.01.006.

3. Libert S. Metabolic and neuropsychiatric effects of calorie restriction and sirtuins / S. Libert,

L. Guarente // Annual review of physiology. – 2013. – Vol. 75. – P. 669-684. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183800.
4. Rickenbacher A. Fasting protects liver from ischemic injury through Sirt1-mediated downregulation of circulating HMGB1 in mice / A. Rickenbacher, J.H. Jang, P. Limani, R. Graf, B. Humar, P.A. Clavien // Journal of hepatology. – 2014. – Vol. 61. – № 2. – P. 301-308. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.010.
5. Lu D.L. Fasting enhances cold resistance in fish through stimulating lipid catabolism and autophagy / D.L. Lu, Q. Ma, J. Wang, L.Y. Li, S.L. Han, S.M. Limbu, D.L. Li, L.Q. Chen, M.L. Zhang, Z.Y. Du // The journal of physiology. – 2019. – Vol.597. – № 6. – P. 1585-1603. DOI: 10.1113/JP277091.
6. Mizushima N. Autophagy in mammalian development and differentiation / N. Mizushima, B. Levine // Nature cell biology. – 2010. – Vol. 12. – P. 823-830. DOI: 10.1038/ncb0910-823.
7. Sciaretta S. Is Autophagy in response to ischemia and reperfusion protective or detrimental for the heart? / S. Sciaretta, N. Hariharan, Y. Monden, D. Zablocki, J. Sadoshima // Pediatric cardiology. – 2011. – Vol. 32. – P. 275-281. DOI: 10.1007/s00246-010-9855-x.
8. Ueno T. Autophagy in the liver: functions in health and disease / T. Ueno, M. Komatsu // Nature reviews gastroenterology & hepatology. – 2017. – Vol. 14. – P. 170-184. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.185.
9. Schneider J.L. Liver autophagy: much more than just taking out the trash / J.L. Schneider, A.M. Cuervo // Nature reviews gastroenterology & hepatology. 2014. – Vol. 11. – P. 187-200. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.211.
10.Kim Y.A. Autophagic response to exercise training in skeletal muscle with age / Y.A. Kim, Y.S. Kim, S.L. Oh, H.J. Kim, W. Song // Journal of physiology and biochemistry. – 2013. – Vol. 69. – P. 697-705. DOI: 10.1007/s13105-013-0246-7.
11.Bordi M. Autophagy flux in CA1 neurons of Alzheimer hippocampus: Increased induction overburdens failing lysosomes to propel neuritic dystrophy / M. Bordi, M.J. Berg, P.S. Mohan, C.M. Peterhoff, R. Nixon // Autophagy. – 2016. – Vol. 12. – P. 2467-2483. DOI: 10.1080/15548627.2016.1239003.
12. Glick D. Autophagy: cellular and molecular mechanisms / D. Glick, S. Barth, K.F. Macleod // The journal of pathology. – 2010. – Vol. 221. – № 1. – P. 3-12. DOI: 10.1002/path.2697.
13. Jun-Ming Z. Cytokines, inflammation, and pain / Z. Jun-Ming, A. Jianxiong // International anesthesiology clinics. – 2007. – Vol. 45. – № 2. – P. 27-37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
14.Gerster R. Anti-inflammatory Function of High-Density Lipoproteins via Autophagy of IκB Kinase / R. Gerster, J.J. Eloranta, M. Hausmann, P.A. Ruiz, J. Cosin-Roger, A. Terhalle, U. Ziegler, G.A. Kullak-Ublick, A. Eckardstein, G. Rogler // Cellular and molecular gastroenterology and hepatology. – 2014. – Vol. 1. – № 2. – P. 171-187. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2014.12.006

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ибрагим Аскарбиевич Тхакушинов – преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского института Майкопского государственного технологического университета, Майкоп, e-mail: u6pawka@mail.ru.
Сергей Петрович Лысенков – доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии и клинической патологии медицинского института Майкопского государственного технологического университета, Майкоп, e-mail: sergeyprofff@yandex.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ibragim Askarbievich Tkhakushinov – Lecturer at the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Medical Institute, Majkop State Technological University, Majkop, e-mail: u6pawka@mail.ru.
Sergej Petrovich Lysenkov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Physiology and Clinical Pathology, Medical Institute, Majkop State Technological University, Majkop, e-mail: sergeyprofff@yandex.ru.

Для цитирования: Тхакушинов И.А. Гендерные и возрастные особенности активности аутофагии у здоровых лиц / И.А. Тхакушинов, С.П. Лысенков // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6. – № 1. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_01_29

For citation: Tkhakushinov I.A. Gender and age features of autophagy activity among healthy people / I.A. Tkhakushinov, S.P. Lysenkov // Modern Issues of Biomedicine. – 2022. – Vol. 6. – № 1. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_01_29