

Гемодиализ и старение

Голубев Р.В.

НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

...пришли тяжелые дни и наступили годы, о которых будешь говорить: «нет мне удовольствия в них».

В тот день, когда задрожат стерегущие дом и согнутся мужи силы (*саркопения, периф. нейропатия*); и перестанут молоть мелющие, потому что немного их осталось (*пародонтоз*); и помрачатся смотрящие в окно (*катаракта*), и будет вставать человек по крику петуха (*бессонница, ДГПЖ?*), и замолкнут дщери пения (*снижение слуха*) ... и высоты будут им страшны, и на дороге ужасы (*СН, миопатия, остеопатия*); и зацветет миндаль (*седина – дислипидемия?*), и отяжелеет кузнечик, и рассыплется каперс (*сексуальные расстройства?*).

Еккл 12, 1-5

У больных, получающих ЗПТ:

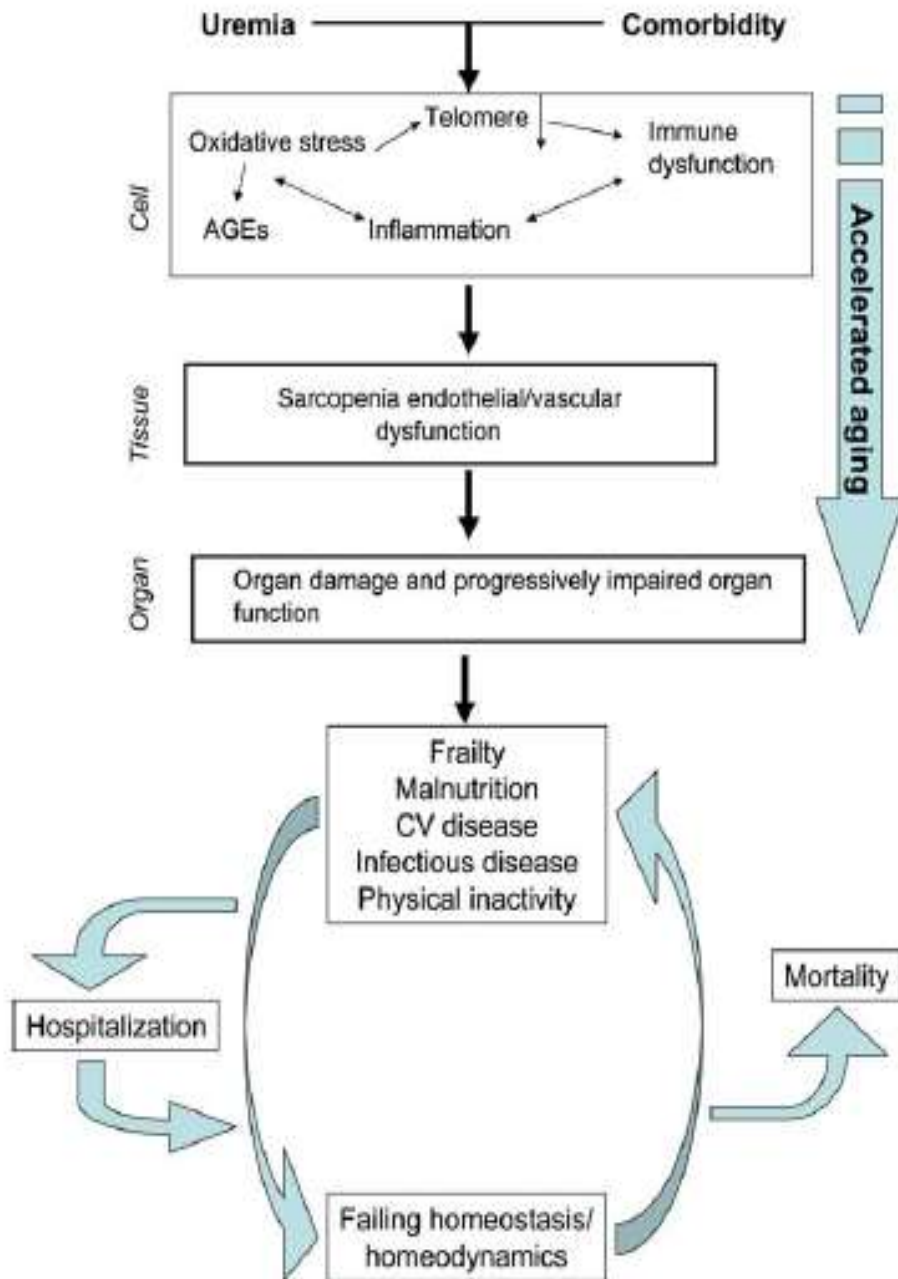
- Ускоренный атеросклероз
- СН (преимущественно диастолическая дисфункция)
- Остеопатия
- Саркопения (гл. обр., за счет «быстрых» волокон)
- Когнитивные и неврологические нарушения
- Снижение иммунного ответа; повышенный риск инфекционных и онкологических заболеваний

Table 1 Events common to aging and uremia covered by this review

Aging	Uremia
TGF- β \uparrow	TGF- β \uparrow
Autophagy \downarrow	Autophagy \downarrow
Apoptosis \uparrow (muscle)	Apoptosis \uparrow
Senescence \uparrow	Senescence \uparrow
Telomere shortening \uparrow	Telomere shortening \uparrow
Stem cell exhaustion \uparrow	Stem cell exhaustion \uparrow
Klotho \downarrow	Klotho \downarrow
AGEs \uparrow	AGEs \uparrow
Mitochondrial dysfunction \uparrow	Mitochondrial dysfunction \uparrow

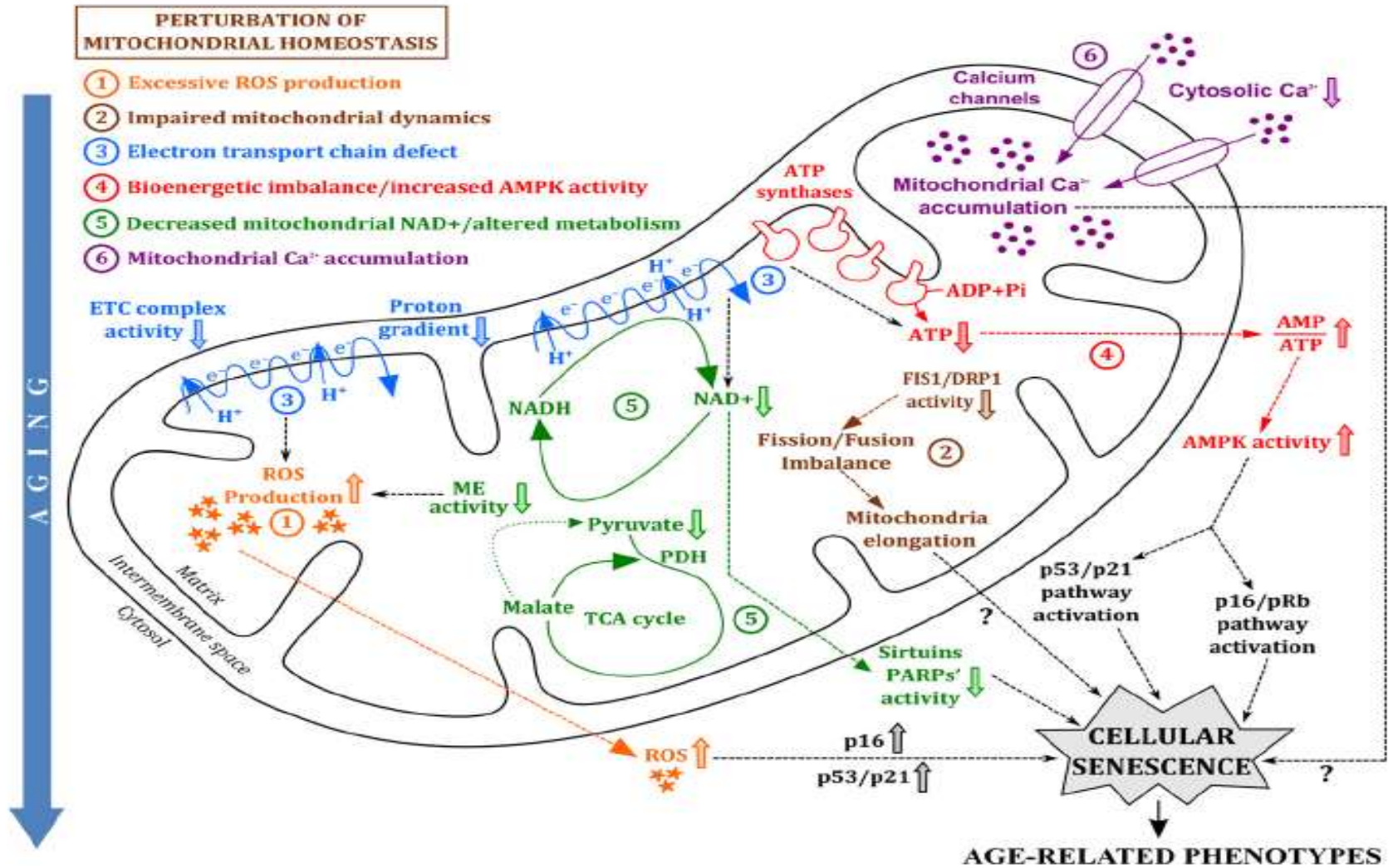
TGF- β : Transforming growth factor beta; AGEs: Advanced glycation end products.

White WE et al. Aging and uremia crossover
World J Nephrol 2015, 4(1)



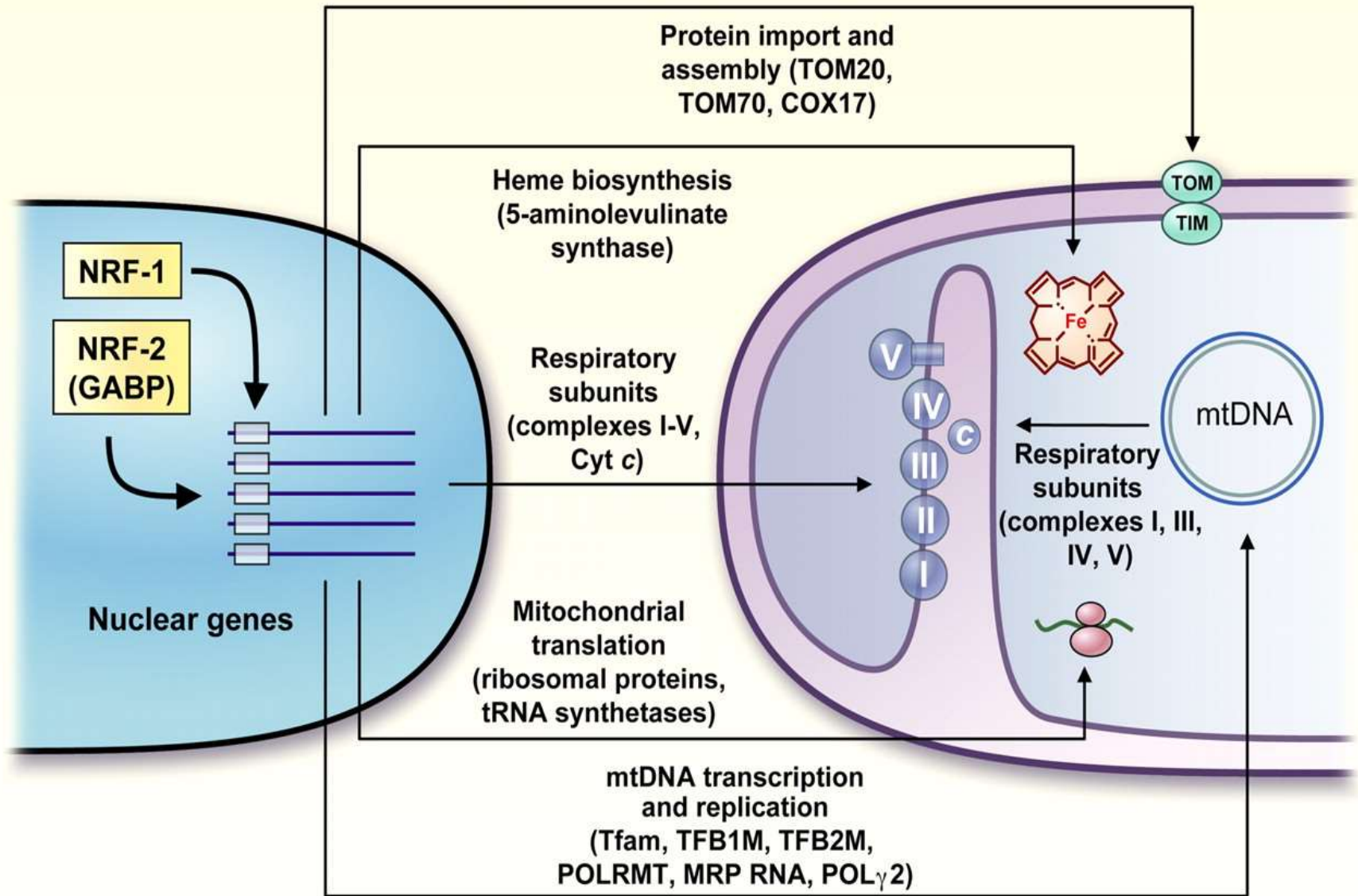
Amann K., Ritz E. Cardiovascular abnormalities in ageing and in uraemia – only analogy or shared pathomechanisms?
NDT 1998; 13, Suppl.7

Accelerated aging in uremia
 J.P.Kooman et al.
NDT 2013, 28

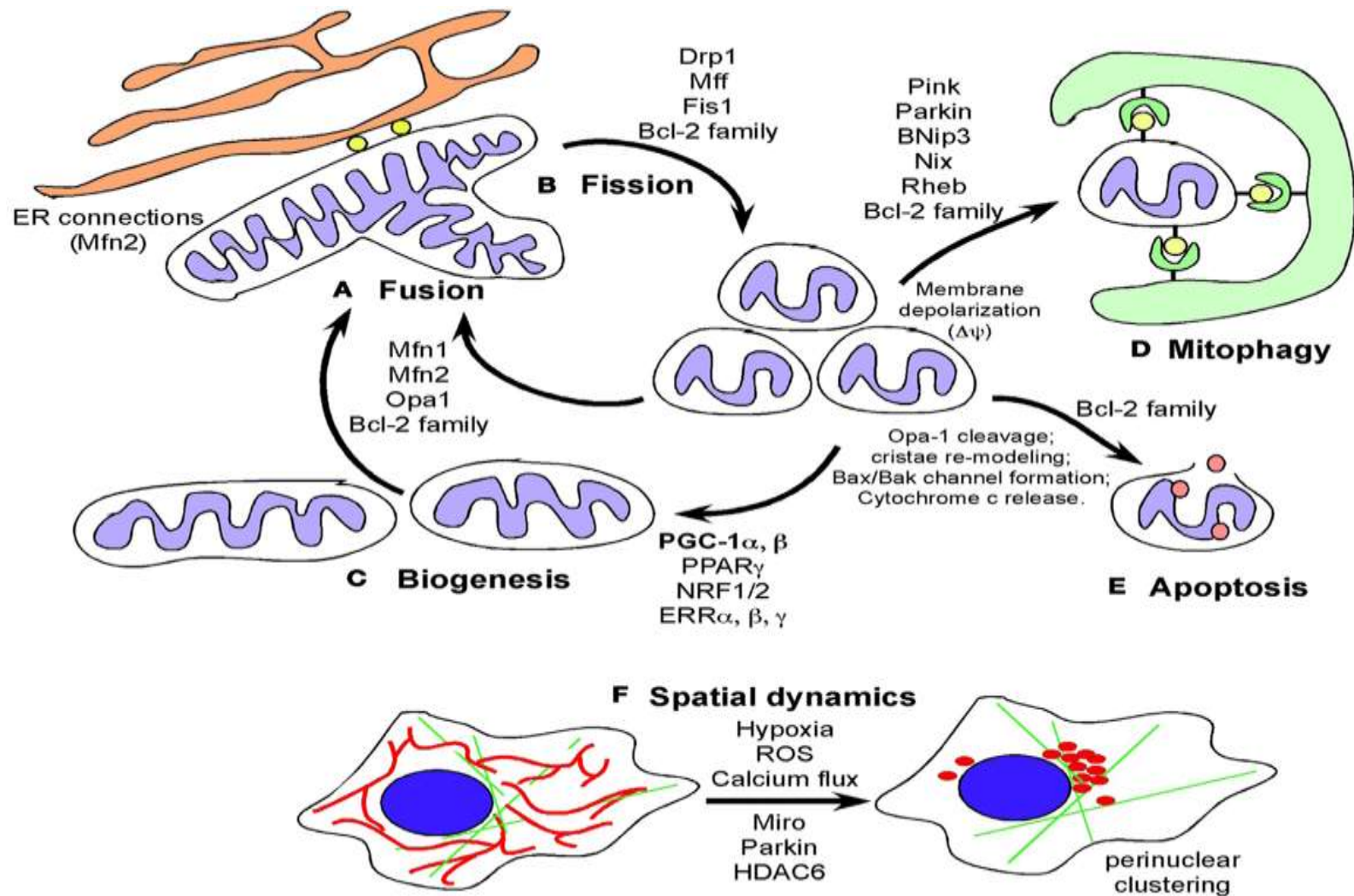


Mitochondrial effectors of cellular senescence: beyond the free radical theory of aging

D.V. Ziegler et al. Aging Cell 2015, 14



Динамический цикл митохондрии

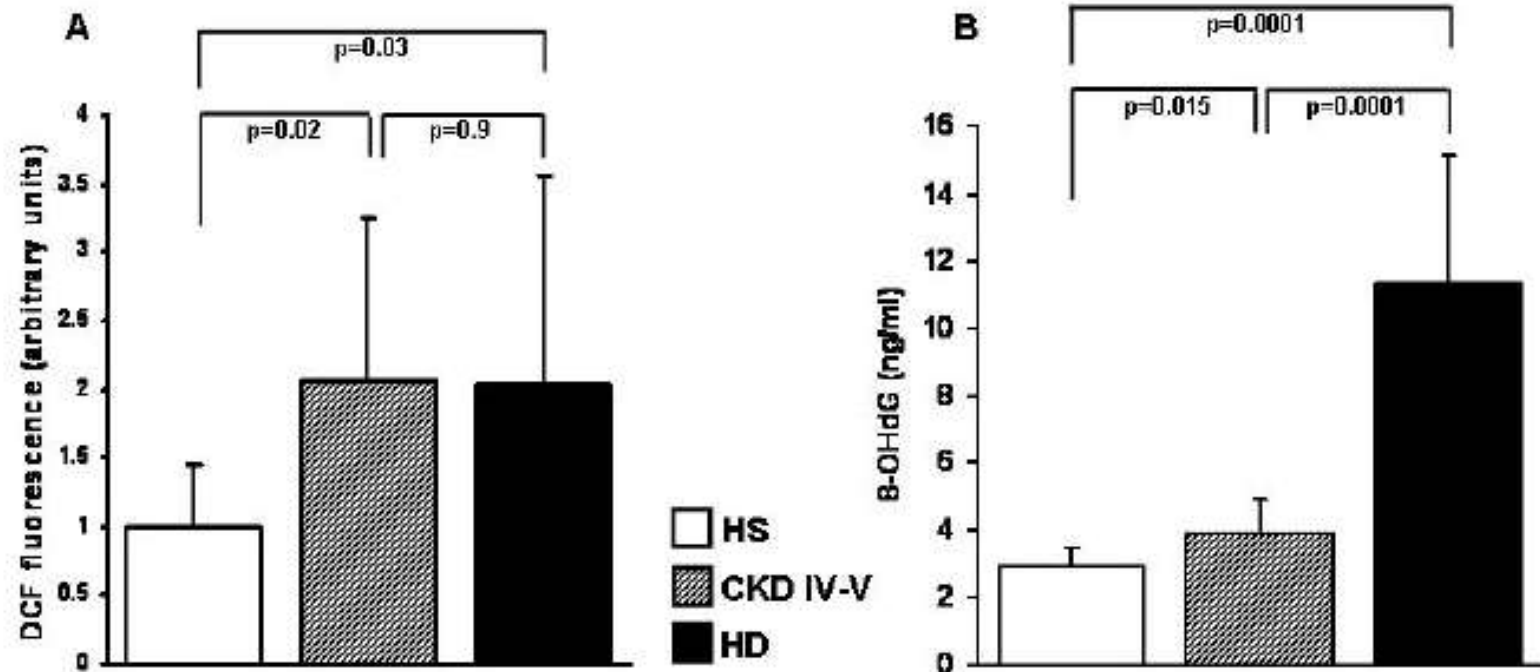


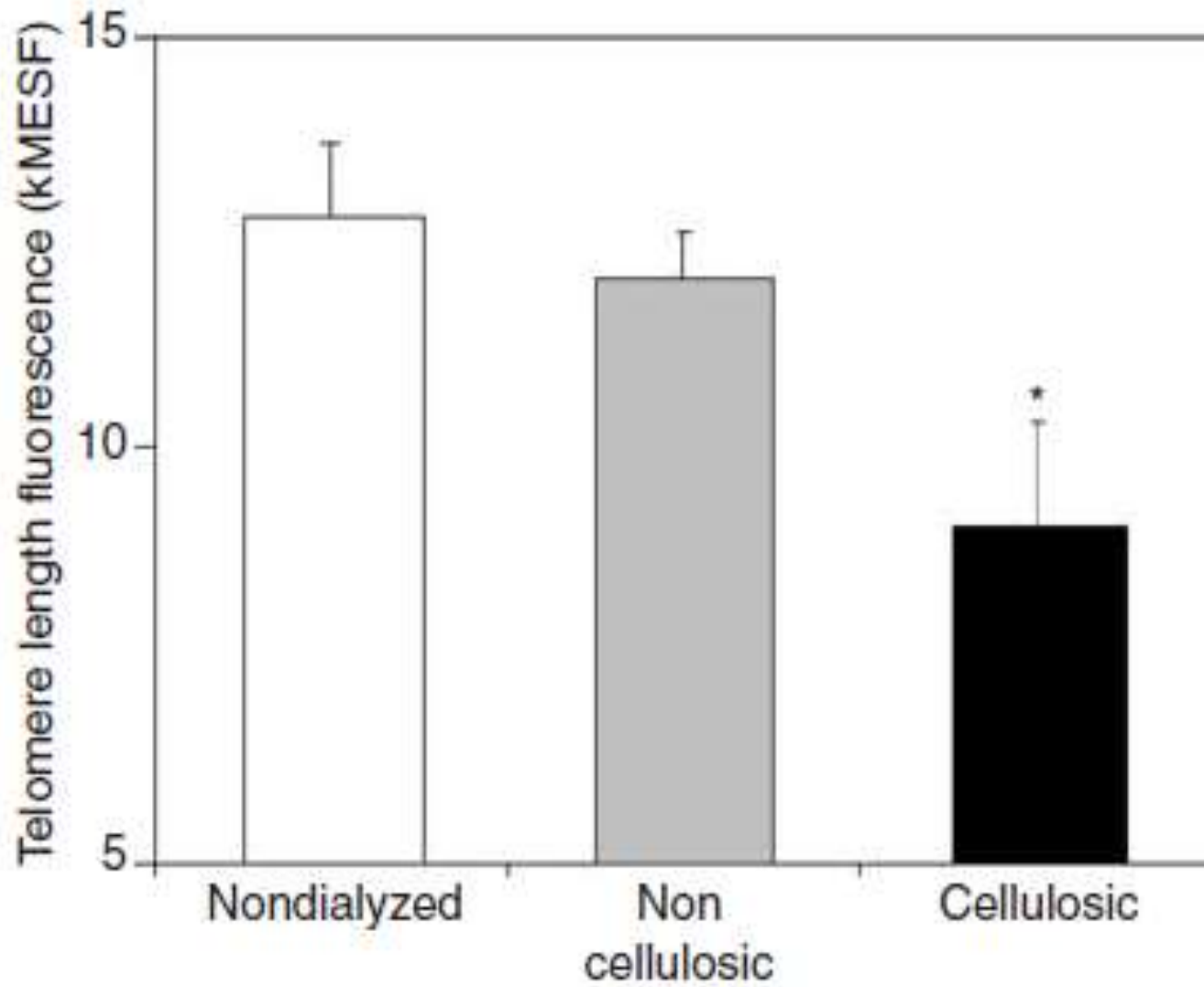
У больных, получающих ЗПТ:

- Колебания водно-электролитного статуса
- Оксидативный стресс
- Карбонильный стресс, стресс ЭР
- Хроническое воспаление
- Ацидоз
- Дисэлектролитемия
- Задержка уремических токсинов

Уровень АФК в мононуклеарах периферической крови

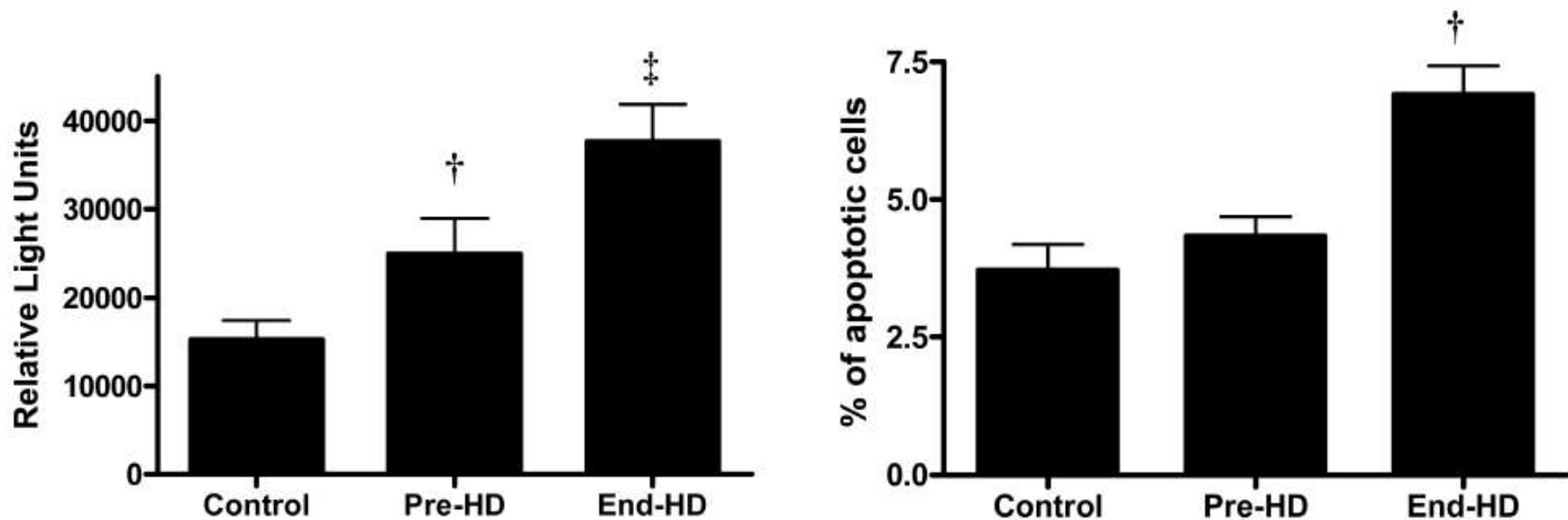
S. Granata et al., BMC Genomics 2009, 10:388





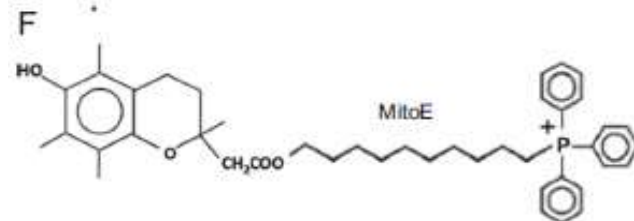
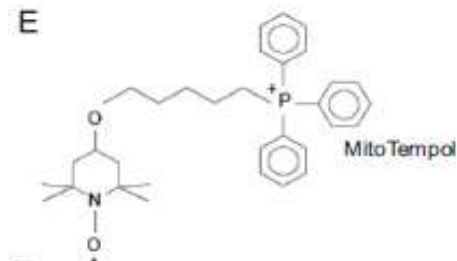
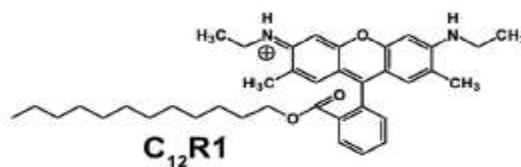
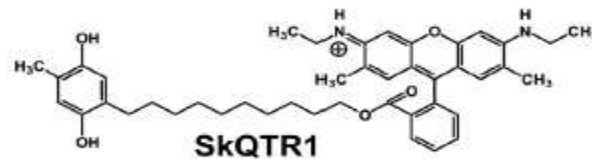
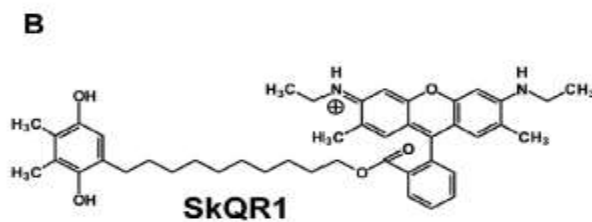
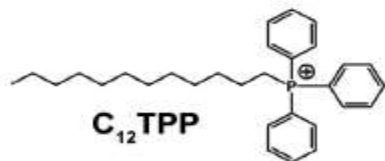
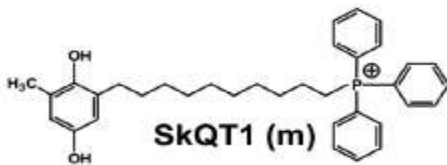
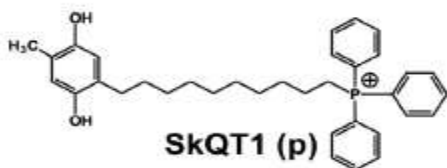
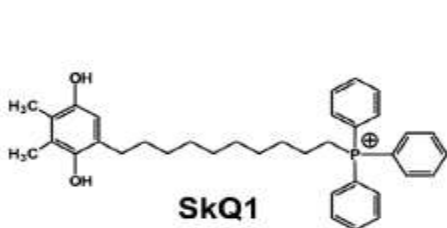
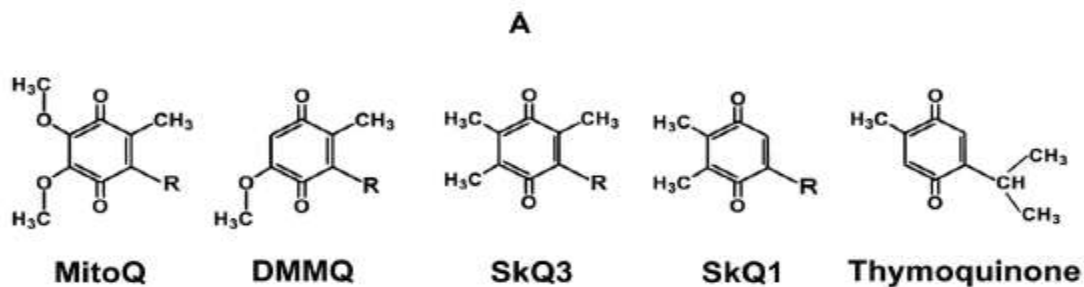
R. Jimenez et al., Kidney Int 2005, 68, Suppl.99

Активность каспазы-3 и выраженность апоптоза в скелетной мышце больных до и после сеанса гемодиализа
M.A. Boivin et al., Eur G Clin Invest 2010, 40(10)



Перспективные производные хинона (А) и хинола (В) направленного митохондриального действия

В.П. Скулачев и др., 2013



Чернушка посевная (черный тмин, калинджи)



Всегда ли земледелец пашет для посева, бороздит и боронит землю свою? Нет, когда уравнивает поверхность ее, он сеет чернуху, или рассыпает тмин ...Ибо не молотят чернухи катком зубчатым, но палкою выколачивают чернуху, и тмин – палкою.

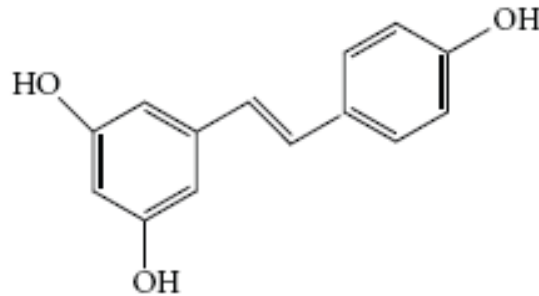
Ис 28, 24-27

В черном тмине – исцеление от всех болезней

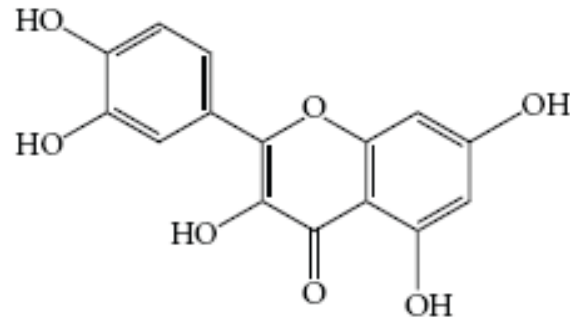
Ахмад, Бухари, Муслим...

Natural compounds modulating mitochondrial function

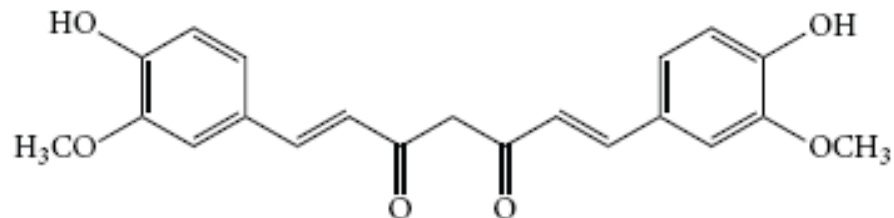
L. Gibellini et al., 2015



Quercetin (3,3',5',5',7-penta-hydroxyflavone)



Resveratrol (3,5,4-trihydroxystilbene)



Curcumin (1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione)

Горец японский



Photo by:
Richard Old
www.xidservices.com



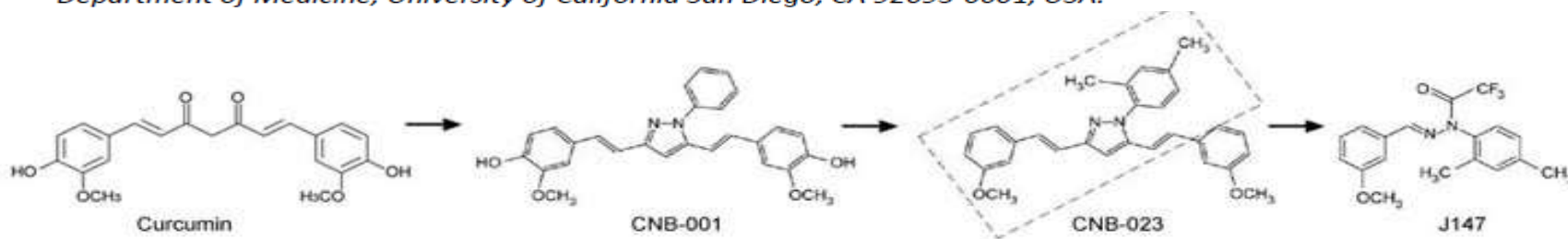
Куркума (индийский шафран)

A comprehensive multiomics approach toward understanding the relationship between aging and dementia

Antonio Currais¹, Joshua Goldberg¹, Catherine Farrokhi¹, Max Chang¹, Marguerite Prior¹, Richard Dargusch¹, Daniel Daugherty¹, Aaron Armando², Oswald Quehenberger², Pamela Maher¹, and David Schubert¹

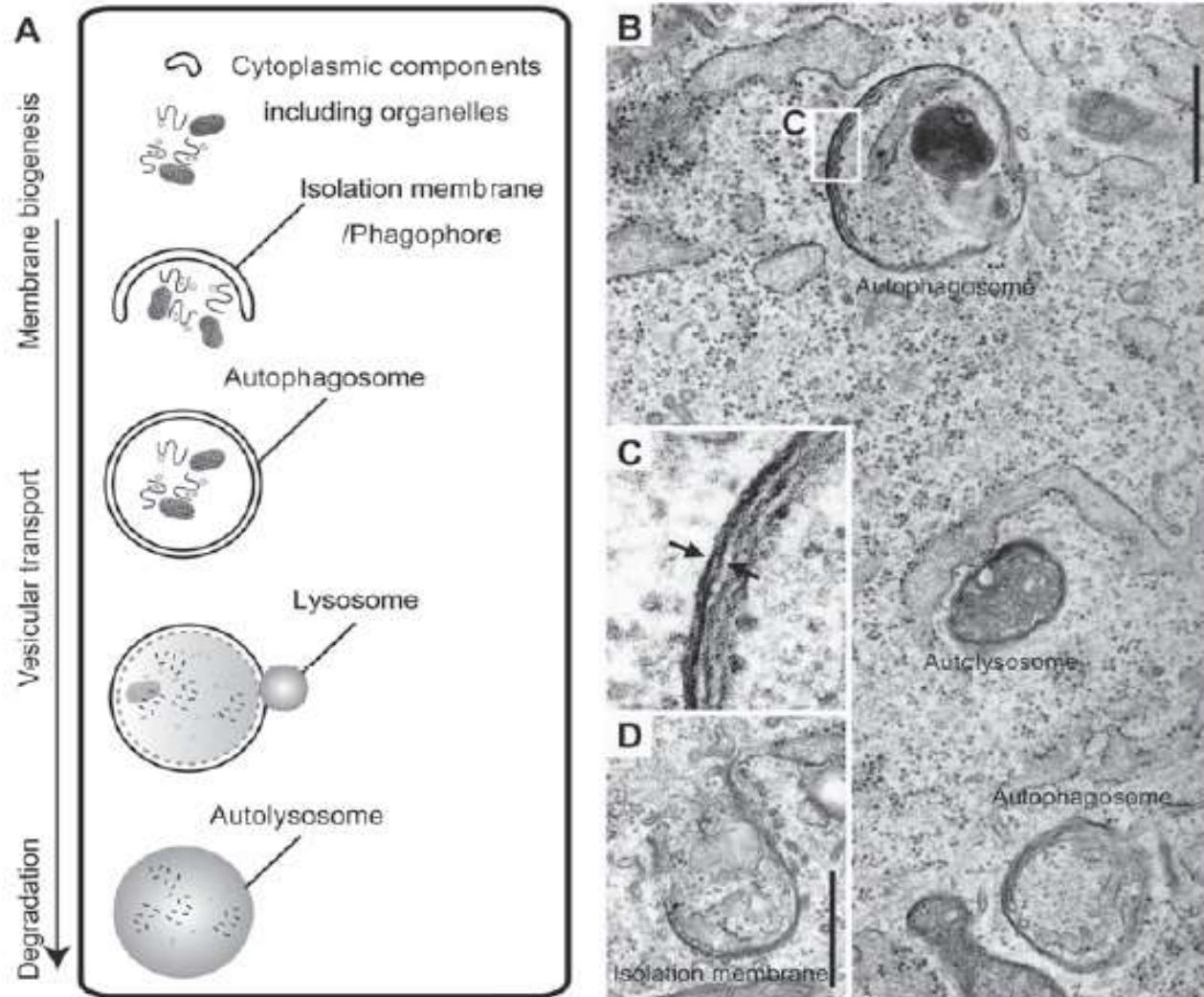
¹ The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA 92037, USA;

² Department of Medicine, University of California San Diego, CA 92093-0601, USA.

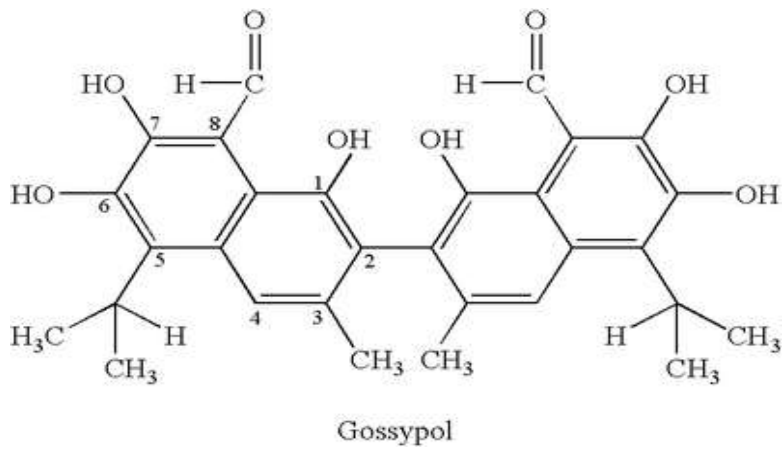


Аутофагия

Y. Ichimura, M. Komatsu. Exp Anim 2011, 60(4)

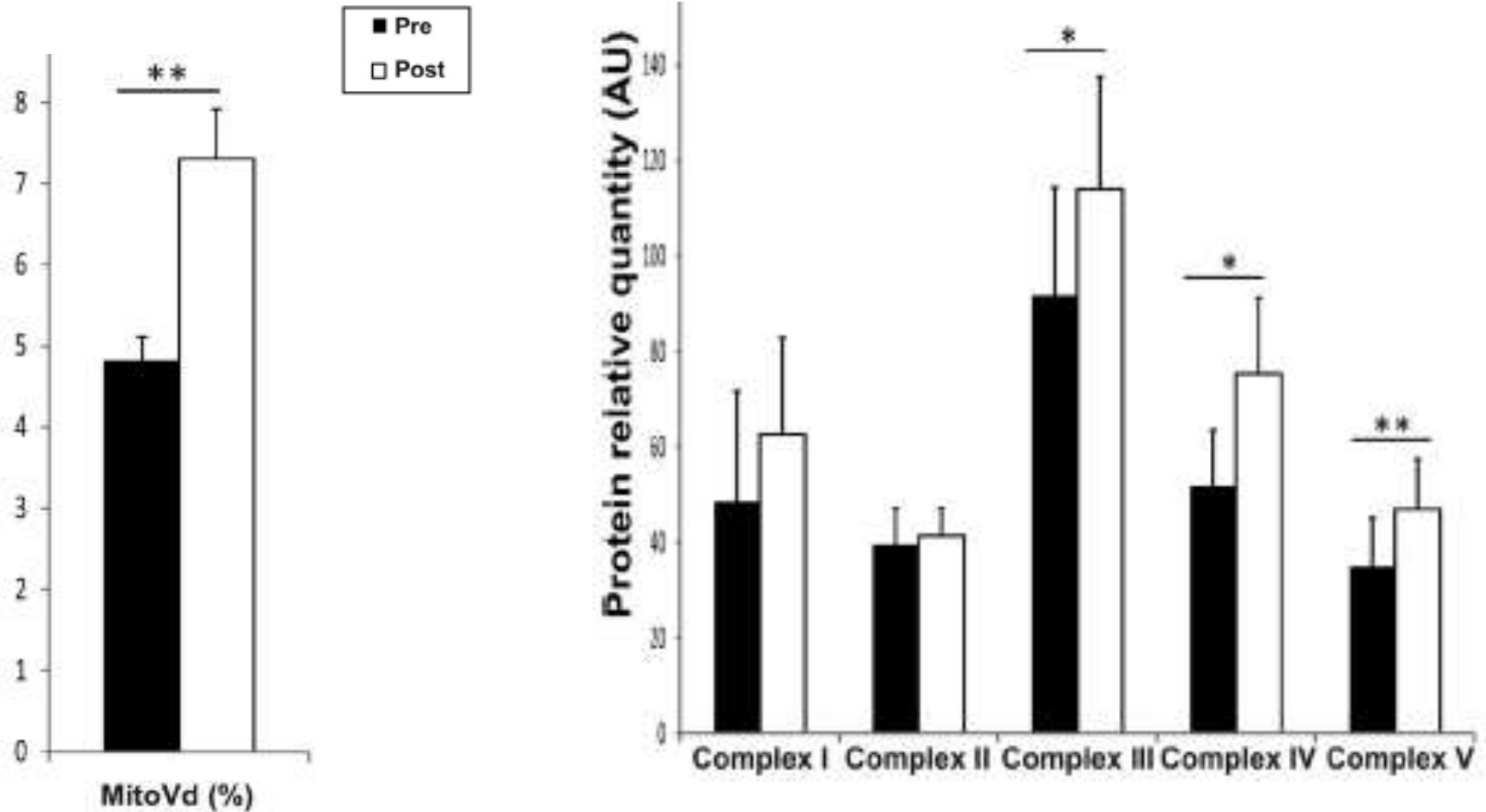


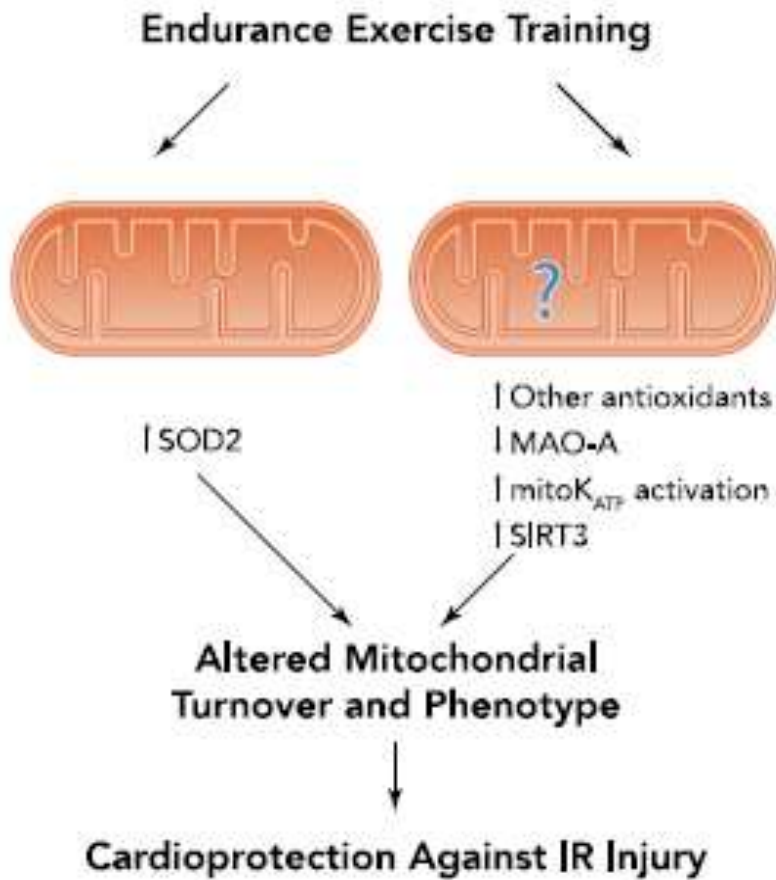
Госсипол



Динамика количества митохондрий и белков дыхательной цепи в скелетной мышце после 4 месяцев физических упражнений

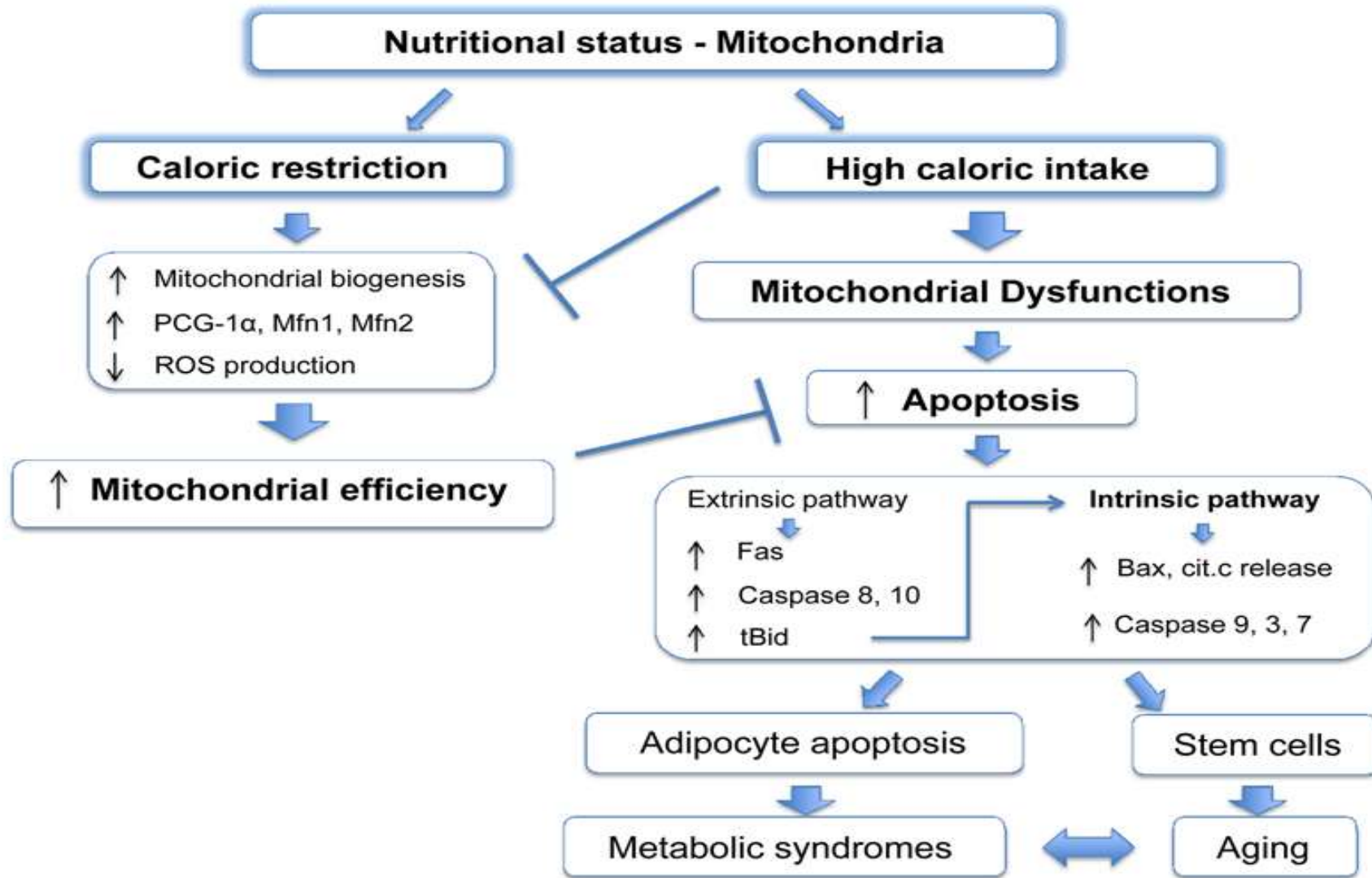
N.T. Broskey et al. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(5)



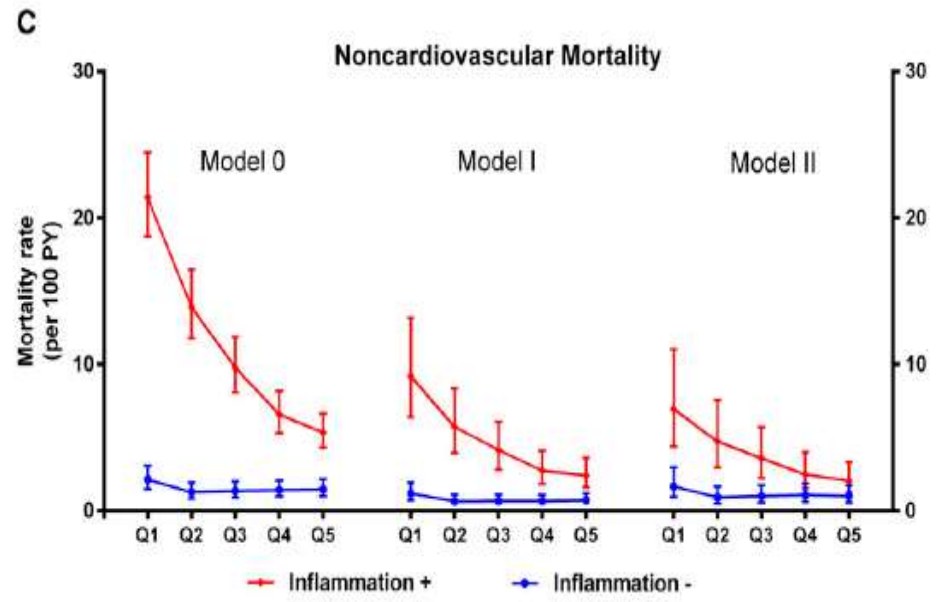
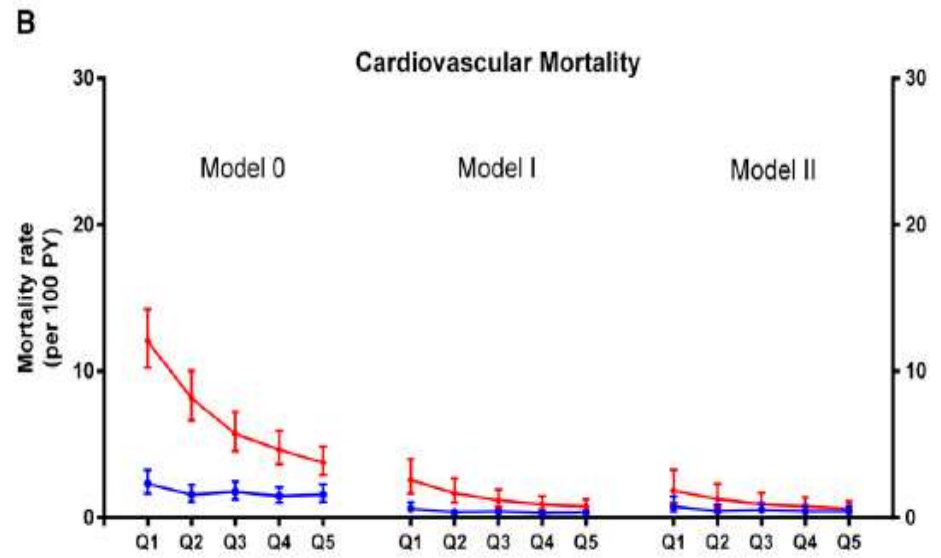
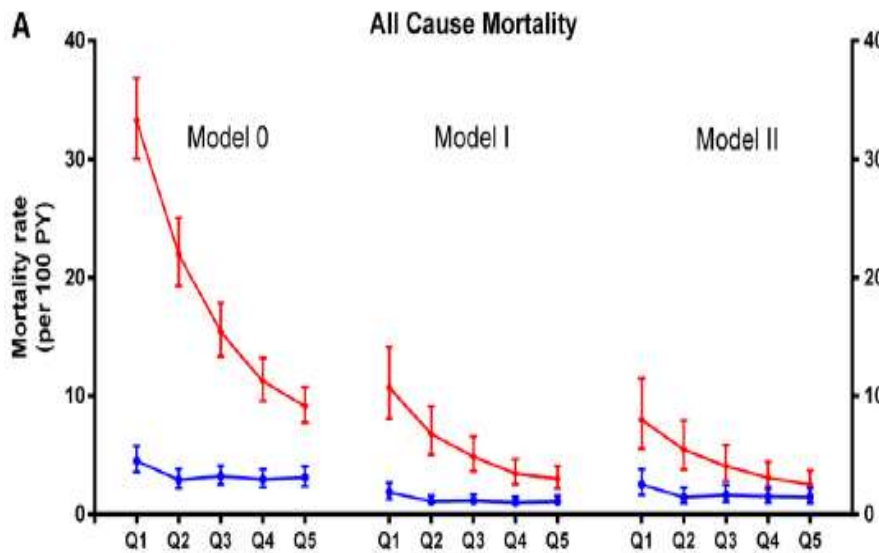


Exercise-Induced Alterations in Mitochondrial Proteins and Phenotype Are Central to Exercise-Induced Cardioprotection

S.K. Powers et al. Physiology 2014; 29



A.W. Gao et al. EMBO Mol Med 2014; 6(5)



BMI
Quintile (kg/m²)

- 1 (<21.5 kg/m²)
- 2 (21.5–24.0 kg/m²)
- 3 (24.1–26.4 kg/m²)
- 4 (26.5–29.8 kg/m²)
- 5 (>29.8 kg/m²)

Table 1 Converging effects of CR and RAS blockade

Effect	Species (reference)	
	Calorie restriction	RAS blockade
Retarding the manifestations of		
Hypertension	Animal models, ¹⁵⁴ primates ¹⁵⁵	Animal models, ¹⁵¹ human ¹⁵⁰
Diabetes	Primate, ¹⁵⁶ human ¹⁵⁷	Human ¹⁵⁸
Nephropathy	Rat ^{159,160}	Human ¹⁶¹
Cardiovascular disease	Primate ¹⁵⁶	Human ¹⁶²
Cancer	Mice, ¹⁶³ primate ¹⁵⁶	Rodent, ¹⁶⁴ human ^{165,166}
Increasing body temperature	Rodent, primate ¹⁶⁷	Rat ¹⁶⁸
Loss of body weight	Primate ¹⁶⁹	Rodent, human ¹⁰⁹
Lowering plasma IGF-1	Rodent, human ¹⁷⁰	Rat, ¹⁷¹ human ¹⁷²
Reduction of plasma glucose and insulin	Primate, rodent ¹⁶⁷	Rat, ¹⁷³⁻¹⁷⁵ human ¹⁷⁶
Improvement of insulin sensitivity	Primate ¹⁷⁷	Human ^{178,179}
Reduction of		
Protein oxidation	Mice, ^{180,181} primate ¹⁸²	Rat, ¹⁸³ human ¹⁸⁴
Lipid oxidation	Rat, ¹⁸⁵ rat mitoch ^{186,187}	Rat, ¹⁸⁸ human ¹⁸⁴
DNA oxidation	Rat ¹⁸⁹⁻¹⁹²	Rat, ¹⁹³ human ¹⁹⁴
Mitochondrial H ₂ O ₂ production	Rat ^{190,195}	Rat ^{58,64,67,71}
Mitochondrial DNA damage	Rat ^{190-192,195}	Rat ⁷¹
Increased expression of UCP-2	Rodent, ¹⁹⁶ human ¹⁹⁷	Rat ^{64,67}
Up-regulation of sirtuins	Mouse liver cells ¹²⁹	Mouse liver cells ⁷⁶
Lifespan increase	Rodent, ¹⁹⁸ primate ¹⁹⁹	Mice, ^{54,76} rat ⁵⁵

*E. de Cavanagh et al.,
Cardiovasc Res 2011, 89*

Зависимость общей смертности от высоты места проживания над уровнем моря

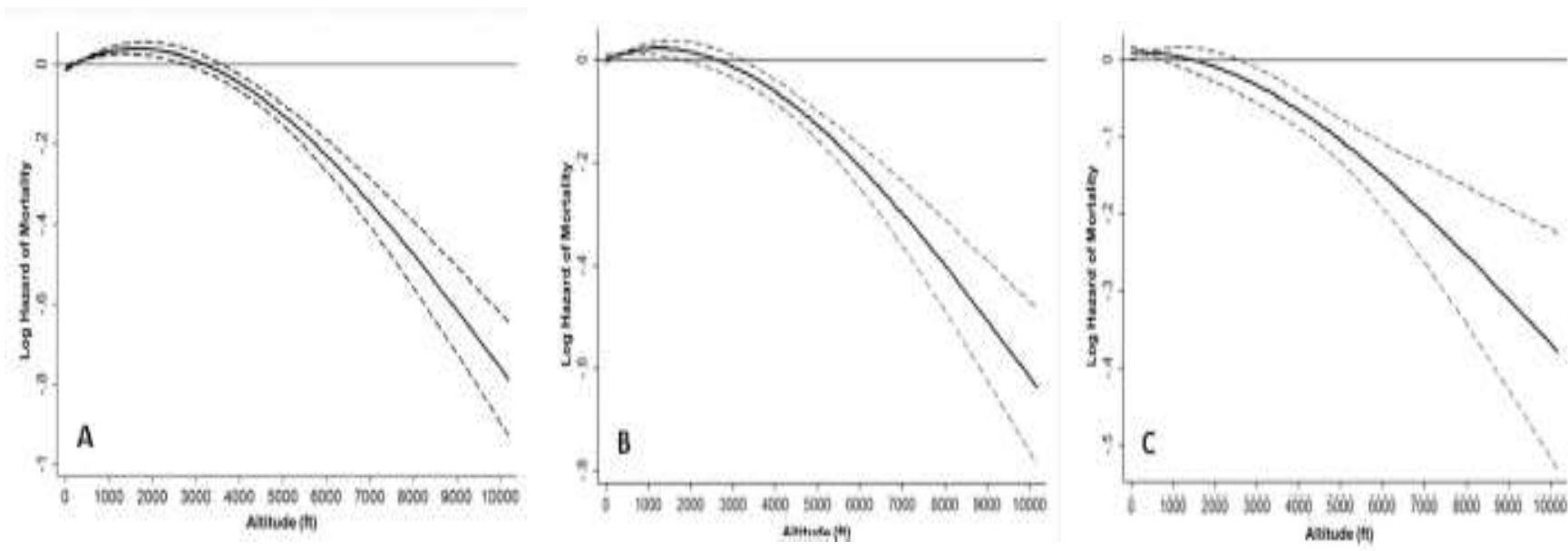
B.V. Shapiro et al., Hemodial Int 2014, 18(2)

144892 больных, получающих ЗПТ; 2001-2009 г.г.

А- нескорректированные данные

В - данные скорректированы по возрасту, полу, расовой принадлежности, семейному положению, виду ЗПТ, продолжительности ЗПТ, дозе ЗПТ, дозе ЭПО, токсикологическому анамнезу, наличию ИБС, периферических сосудистых поражений, ХОБЛ, онкологии.

С- дополнительная коррекция по ИМТ и лаб.данным (альбумин, кальций, бикарбонат, креатинин, ферритин, Нв, лимфоциты, лейкоциты, фосфаты, ЩЕФ, ПТГ)



LEONARD COHEN



THE FUTURE

...love's the only engine of survival

