

Інститут геронтології АМН України

На правах рукопису

Жеребицька Олена Іванівна

ГАЗООБМІН, ТЕРМОРЕГУЛЯЦІЯ ТА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИ-
ОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ СТАРІННІ ТА ПОДОВЖЕННІ ЖИТТЯ У ЩУРІВ

14.00.17 - нормальна фізіологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата біологічних наук

КИЇВ - 1995

Дисертацією є рукопис

4030
ЛНБ України ім.В.Стефаника



00777912 (X)

Робота виконана в Інституті геронтології АМН України

Наукові керівники:

доктор медичних наук,

академік НАН і АМН України,

професор Фролькіс Володимир Веніамінович

доктор біологічних наук

Мурадян Хачик Казарович

Офіційні опоненти:

доктор біологічних наук

Бабенко Наталія Олексіївна

доктор медичних наук

Замостян Віталій Павлович

Провідна організація:

НДІ біології

Харківського державного університету

Захист відбудеться "13" квітня 1995 року на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 001.28.01 при Інституті геронтології АМН України: 254114, Київ-114, вул. Вишгородська, 67.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту геронтології АМН України.

Автореферат розісланий "6" березня 1995 року

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

ЛНБ ім. В. Стефаника
АН України

Потапенко Р. і.

Загальна характеристика роботи

Актуальність проблеми. Загальновідомо, що старіння приводить до скорочення адаптаційних можливостей організму, розвитку вікової патології, збільшення вірогідності смерті.

До теперішнього часу зібраний великий фактичний матеріал про молекулярні та клітинні зрушення, які приводять до змін життєдіяльності організму. Саме на їх основі виникло ряд загальнобіологічних та конкретних теорій, які пояснюють механізми старіння (Вейсман А., 1882, Comfort A., 1971, Strehler B. L., 1964, Sacher G. A., 1977, Фролькіс В. В., 1981, Cutler R. G., 1985, Harman D., 1984, Нікітін В. Н., 1990 та інші.).

До теперішнього часу існує чимало уявлень, котрі пов'язують розвиток і весь цикл тривалості життя (ТЖ) зі змінами процесів теплопродукції (Бауер Э. С., 1935, Salzer H. E., 1957, Пригожин І., 1960, Ауербах, Нагорний А. В., 1940, Зотін, 1960). Неодноразово робились спроби виявити зв'язок між процесами теплопродукції, як основи енергетичного потенціалу організму та його ТЖ в еволюції, порівнюючи вираженість цих змін з ТЖ (Sacher G. A., 1977, Kibler H. H., 1961, Talan M. I., 1986).

В останні роки суттєве значення у механізмі старіння надається вільно-радикальному (ВР) пошкодженню клітин. Більш того, існують уявлення, що антиоксидантні (АО) системи у багатьох випадках є основою антистаріння - вітаукту, від якого залежить ТЖ. Так показаний позитивний кореляційний зв'язок між активністю супероксиддисмутази (СОД) та видовою ТЖ (ВТЖ); негативна кореляція з ВТЖ знайдена для каталази, глутатіонпероксидази (ГП), відновленого глутатіону (Г) та накопиченням продуктів ПОЛ (Cutler R. G., 1984, Sohal R. S., 1986).

Разом з цим, чисельна сторона вікових змін теплопродукції (ТП), терморегуляції (ТР), АО та інших захистних систем

та їх зв'язок з ТЖ залишається недостатньо вивченою. Принаймні рідко робились спроби одночасного вивчення таких важливих та взаємозв'язаних параметрів, як інтенсивність газообміну та активність АО системи, оцінки адекватності пошкоджуючих факторів та захистних систем. Відштовхуючись від сказаного, завданням нашого дослідження є встановлення динаміки вікових змін теплопродукції, стан АО системи та можливість виявлення кореляцій між показниками, які вивчаються, та ТЖ.

Іншим важливим напрямком експериментальної геронтології являється пошук засобів збільшення ТЖ, оснований на конкретних уявленнях про суттєвість старіння (Weindruch R., 1983, Yu B. P., et al, 1982, Sacher G. A., 1977, Turker M. S., et al, 1987, Cutler R. G., 1985, Harman D., 1956, Фролькіс В. В., 1979 та ін.). До таких засобів можуть бути віднесені і інгібітори біосинтезу білка, ентеросорбенти, індуктори мікросомальної системи та інше (Фролькіс В. В., та ін., 1992). Причому перспективним уявляється як окреме їх застосування, так і при комбінації з іншим геропротекторним впливом, наприклад, калорійно-обмежений раціон (КОР).

Мета дослідження. Вивчити вікові зміни теплопродукції та активність АО ферментів, їх зв'язок зі смертністю; виявити вплив на ці показники різних засобів подовження життя: КОР, інгібітора біосинтезу білка (хлорамфеніколу), ентеросорбента (аеросилу) та індуктора мікросомального окислення печінки (зиксорину).

Завдання дослідження:

1. Вивчити вікову динаміку смертності, газообміну та показників теплопродукції.
2. Виявити характер корелятивного зв'язку смертності з газообміном та теплопродукцією.

3. Вивчити вікові зміни АО системи в печінці, серці та гіпоталамусі.
4. Оцінити вплив КОР на вікову динаміку смертності, газообміну, теплопродукцію та їх циркадного ритму.
5. Вивчити вплив інгібітора біосинтезу білка - хлорамфеніколу та його споживання з КОР на вікову динаміку смертності, газообмін та теплопродукцію.
6. Вивчити вплив ентеросорбента - аеросилу та його споживання з КОР на вікову динаміку смертності, газообмін та теплопродукцію.
7. Оцінити вплив індуктора мітосомальних оксидаз змішаних функцій - зиксорину на вікову динаміку смертності, газообмін, теплопродукцію та АО систему в печінці, серці та гіпоталамусі.

Наукова новизна роботи: Вперше отримана докладна матриця даних вікової динаміки та корелятивного зв'язку зі смертністю для показників, які характеризують стан систем АО та ТР, на протязі усього постнатального онтогенезу у щурів: від дня народження до 41 міс. віку із "кроком" 1 місяць.

Результати авто- та крос-кореляційного аналізу свідчать про існування "потаємного періоду" зв'язку між змінами ТП та смертністю, який дорівнює декільком місяцям.

На фоні відсутності вікових змін абсолютних значень показників АО системи печінки, серця та гіпоталамусу, спостерігаються органоспецифічні зміни координованості їх зрушень.

Експериментальна модель з 50% обмеженням раціону, який починається з 23-міс. віку, суттєво збільшує ТЖ. Показаний один із можливих шляхів впливу КОР на ТЖ - це зміни циркадних ритмів показників, що вивчаються.

Комбінація хлорамфеніколу (ХФ) та аеросилу (АЕ) з КОР

може привести до додаткового збільшення ТЖ.

Вперше показана можливість подовження життя за допомогою зиксорину та його моделюючого впливу на АО систему щурів. Теоретична та практична значимість дослідження. Отримана нами матриця показників вікових змін ТП та смертності у межах від 0 до 41 місяця може бути використана для побудови бази даних про старіння щурів лінії Вістар.

Пролонгуючий ефект КОР зберігається при його застосуванні у пізньому періоді онтогенезу, що надає підставу припустити апробацію КОР у геріатричній клініці. Використовуючи отримані дані, людям похилого віку, які вдалися до обмеженого раціону, можна рекомендувати короткочасне поєднання його з ентеросорбцією.

Активация систем мікосомального окислення печінки за допомогою зиксорину являється суттєвим фактором збільшення ТЖ. Апробація роботи. Матеріали дисертаційної роботи були повідомлені та обговорені на конференції молодих вчених Інституту геронтології АМН України (Київ, 1990), на засіданнях відділу біології старіння Інституту геронтології АМН України (Київ, 1990, 1994), на Симпозіумі "Геріатрические средства: экспериментальный поиск и клиническое использование" (Київ, 1990), на 15-ому Конгресі Міжнародної Асоціації геронтологів (Будапешт, 1993).

Структура та об'єм дисертації. Дисертація викладена на 121 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису методів дослідження та двох розділів власних досліджень, закінчення, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури включає 196 робіт. Робота ілюстрована 15 таблицями, 25 рисунками.

Публікація. По темі дисертації опубліковано 9 робіт.

Основні положення, що виносяться на захист:

1. Між віковою динамікою теплопродукції, газообміну існує кореляційний зв'язок зі смертністю.
2. Існує взаємозв'язок між показниками АО системи, який з віком змінюється і носить органоспецифічний характер.
3. КОР, який застосований з другої половини онтогенезу у щурів, приводить до збільшення ТЖ.
4. Прийом ХФ та АЕ у поєднанні з КОР, початий з другої половини онтогенезу, може привести до збільшення ТЖ у щурів.
5. Зиксорин приводить до збільшення ТЖ, змін газообміну, теплопродукції та АО системи у печінці, серці та гіпоталамусі.

Особистий внесок дисертанта у розробку наукових результатів,

що виносяться на захист. Автором дисертаційної роботи особисто розроблено програму та методологію досліджень, виконано всі фізіологічні та біохімічні методики, самостійно проведено облік та аналіз всього одержаного первинного матеріалу, сформульовані положення та висновки роботи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Дослідження проведені на 200 паспортизованих щурах самцях лінії Вістар 42 вікових груп (від 4-денного до 41 міс. віку). Тварини утримувались в умовах віварію Інституту геронтології на стаціонарному раціоні.

Визначення споживання кисню та виділення вуглекислоти проводилось за допомогою газоаналізатору Gerb MIJNHARDT (Нідерланди). Ректальну температуру (Tr) та температуру шкіри на середній частині хвоста вимірювали за допомогою електричного термометра ТЕМ-1 з напівлупровідниковим датчиком мікротермометру. Про тепловіддачу судили за коефіцієнтами теплопровідності та теплоциркуляції, які розраховувались згідно

T. Balmagiay, S. J., Rozovski (1986).

Циркадний ритм цих параметрів вивчали на щурах 12- та 32-міс. віку з 3 годинним інтервалом.

KOP моделювали зменшенням стандартного раціону на 50%, починаючи з 23-місячного віку і до кінця життя.

Вплив ХФ (2 мг/кг) та АЕ (1 мг/кг) на ТЖ вивчався з 23-міс. віку. Тварини отримували препарат з їжею курсами по 30 діб з перервою в 10 днів до кінця життя.

Вплив зиксорину на ТЖ вивчали на щурах з 17-міс. віку. Досліджувані щури отримували препарат з їжею (40 мг/кг) по два дні на тиждень на протязі трьох перших тижнів місяця. Після тижневої перерви курс прийому зиксорину повторювався.

Про стан АО системи у печінці, міокарді та гіпоталамусі судили за активністю СОД (Дубініна, 1983), ГП (Sies H., Moss K. M., 1978), каталази (Королюк М. А., та ін., 1988), за вмістом Г (Beutler E., et al., 1963). З продуктів ПОЛ визначали ДК (Гаврилова В. В. та ін., 1983) та МДА (Стальная И. Д. та ін., 1977). Вміст білку в тканинах визначали за методикою Lowry O. H. et al., (1951).

Для обробки отриманих результатів використовували t критерій Стьюдента, парну та приватну кореляції, авто- та крос-кореляції, дисперсійний та факторний методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вікова динаміка газообміну, теплопродукції і їх зв'язок із смертністю

При застосуванні крос-лонгитудінального методу був отриманий первинний матеріал за семи показниками, які характеризують газообмін, теплопродукцію на протязі усього онтогенезу. За допомогою регресійного аналізу була визначена віко-

ва динаміка смертності, яка добре описується експоненціальною функцією ($p < 0,0001$). Відповідна чисельна залежність, яка виражена через рівняння Гомперца, має вигляд:

$$\ln Rt = (-4,76 \pm 0,16) + (0,08 \pm 0,007)t ; r = 0,86 \quad (1)$$

де \ln - натуральний логарифм; Rt - смертність в момент часу t ; t - вік, міс.; r - коефіцієнт кореляції між смертністю та віком.

Аналогічний регресійний аналіз був проведений з показниками газообміну та теплопродукцією. Вікова динаміка споживання кисню (O_2), виділення вуглекислоти (CO_2) та коефіцієнта теплопровідності (ТП) представлена рівняннями (2-4):

$$\ln O_2 = (0,79 \pm 0,06) - (0,23 \pm 0,02)t ; r = -0,88 \quad p < 0,0001 \quad (2)$$

$$\ln CO_2 = (0,58 \pm 0,06) - (0,21 \pm 0,02)t ; r = -0,82 \quad p < 0,0001 \quad (3)$$

$$\ln ТП = (-2,0 \pm 0,06) - (0,16 \pm 0,02)t ; r = -0,80 \quad p < 0,0001 \quad (4)$$

Вікова динаміка ректальної температури (Tr) краще описується лінійною регресією, відповідне рівняння якої має вигляд:

$$Tr = (38,6 \pm 0,12) - (0,03 \pm 0,005)t ; r = -0,66 \quad p < 0,0001 \quad (5)$$

Зв'язок між смертністю та величиною показників, що вивчаються достатньо добре описуються ступінними функціями. Прологарифмувавши змінні, залежність цих показників від смертності можна виразити через відповідні лінійні рівняння (6-10):

$$\ln Rt = (-2,86 \pm 0,18) - (2,45 \pm 0,54) * \ln O_2 ; r = -0,59 \quad p < 0,0001 \quad (6)$$

$$\ln Rt = (-3,25 \pm 0,14) - (2,45 \pm 0,54) * \ln CO_2 ; r = -0,57 \quad p < 0,001 \quad (7)$$

$$\ln Rt = (-10,31 \pm 1,48) - (2,88 \pm 0,61) * \ln ТП ; r = -0,61 \quad p < 0,0001 \quad (8)$$

$$Rt = (2,84 \pm 0,63) - (0,07 \pm 0,016) * Tr ; r = -0,58 \quad p < 0,0001 \quad (9)$$

$$Rt = (-0,0007 \pm 0,03) + (3,67 \pm 1,67) * VTr ; r = 0,34 \quad p < 0,05 \quad (10)$$

де VTr - коефіцієнт варіації ректальної температури.

Звертає на себе увагу те, що у більшості випадків спостерігається дуже високий ступінь кореляції.

Інформативним методом аналізу часових рядів являються

Автокореляція (А) та кроскореляція (Б) показників газообміну та терморегуляції у щурів

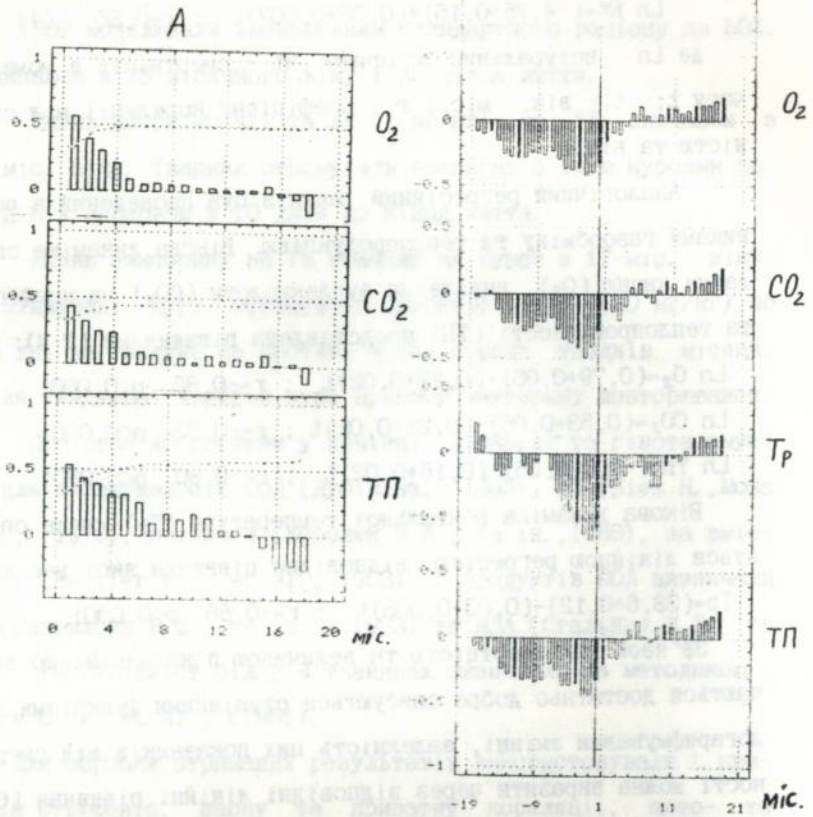


Рис.1 Tr - ректальна температура, TP - теплопровідність авто- та крос-кореляція. З рис.1А видно, що найбільш високе значення автокореляції спостерігається при зміщенні часових рядів на 1-2 міс., тобто тривалість впливу загальних факторів на величину вивчаемого показника, мабуть, дорівнює 1-2 місяцям. Аналіз крос-кореляції (рис.1Б) дозволяє припустити, що смертність краще корелює з газообміном, Tr та теплопровідністю, які реєструвались на 2-3 міс. раніше. Очевидно, "потаємний період" впливу на смертність вільно-радикальних

пошкодженъ, відображенням яких може бути споживання кисню, і може дорівнювати 2-3 міс.

Іншим підходом до аналізу кореляційних зв'язків є співставлення матриць коефіцієнтів парних та приватних кореляцій. З представленої у табл.1А матриці коефіцієнтів парної кореляції слід розуміти, що кореляційний зв'язок як між показниками, що вивчаються, так і зі смертністю у більшості випадках статистично високозначимий. Коефіцієнти приватної кореляції між даними показниками і смертністю значно нижчі (табл.1Б). Певно, показники газообміну та теплопродукції самі по собі слабо корелюють зі смертністю і високі коефіцієнти у парній кореляції можуть бути відображенням їх формального статистичного зв'язку зі смертністю.

Табл.1 Матриці коефіцієнтів парної (А) та приватної (Б) кореляції показників газообміну та теплопродукції у щурів при старінні

А

П	В	$Ln O_2$	$Ln CO_2$	T_P	$Ln TP$	$Ln M$	
К	0,86 ^{***}	-0,59 ^{***}	-0,57 ^{***}	-0,57 ^{***}	-0,61 ^{***}	0,58 ^{***}	$Ln R_t$
$Ln TP$	-0,08	-0,69 ^{***}	-0,69 ^{***}	-0,69 ^{***}	-0,69 ^{***}	0,71 ^{***}	В
T_P	0,31	-0,32	0,96 ^{***}	0,48 ^{**}	0,96 ^{***}	-0,94 ^{***}	$Ln O_2$
$Ln CO_2$	0,39	-0,09	-0,03	0,49 ^{**}	0,91 ^{***}	-0,87 ^{***}	$Ln CO_2$
$Ln O_2$	-0,62	0,53	0,35	0,74	0,39 [*]	-0,40 [*]	T_P
В	0,50	-0,21	-0,46	-0,36	0,41	-0,92 ^{***}	$Ln TP$
$Ln R_t$	-0,28	-0,16	0,04	0,26	-0,18	0,84	К
	$Ln M$	$Ln TP$	T_P	$Ln CO_2$	$Ln O_2$	В	

* - $p < 0,05$
 ** - $p < 0,01$
 *** - $p < 0,001$

Результати факторного аналізу не суперечать нашим припущенням про відсутність прямого зв'язку між показниками, що вивчаються, і смертністю. Можливо тому майже всі спроби зниження смерності шляхом впливу тільки на показники газообміну та теплопродукції, не зачіпаючи комплекс інших вікових факторів, виявились малорезультативними (Sacher G. A., 1977).

Наступні наші зусилля були спрямовані на виявлення зв'язку між вказаними показниками і смертністю на моделях експериментального подовження життя.

Калорійно-обмежений раціон.

До теперішнього часу накопичений великий фактичний матеріал, який переконує у тому, що КОР, починаючи з ранніх періодів онтогенезу, є найбільш ефективним засобом подовження життя ссавців. Однак прикладна значимість такої моделі невелика, так як КОР з дитячого віку неприйнятний з багатьох точок зору. Значно більш привабливе використання КОР, початого у зрілому віці, що і визначило вибір нашої моделі - 50% обмежений раціон, початий з 23-міс. віку. Рівняння вікової динаміки смертності для контрольних (11) та переведених на КОР шурів (12) мають вигляд:

$$\ln Rt = 3,28 + 0,0072t ; r = -0,60 \quad (11)$$

$$\ln Rt = 3,58 + 0,0046t ; r = -0,39 \quad (12)$$

Іх порівняння показує, що при КОР відбувається зниження коефіцієнтів вікового зростання смертності, що визначає збільшення залишкової середньої тривалості життя (СТЖ) шурів приблизно на 30%.

Показники газообміну та теплопродукції, визначені через півроку після переведу шурів на КОР, значно не відрізняються від показників контрольної групи тварин. Тільки коефіцієнти варіації ректальної температури значно нижчі у дослідних

Вплив КОР на циркадний ритм споживання кисню (А), виділення вуглекислоти (Б), ректальної температури (В) та її коефіцієнта варіації (Г) у старих шурів.

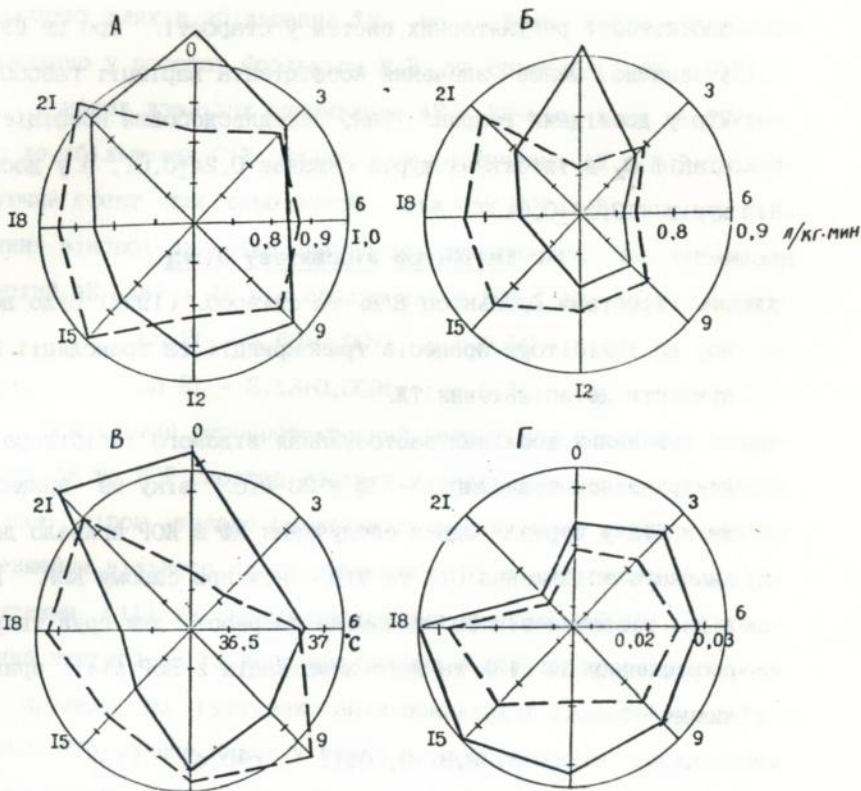


Рис. 2

шурів у порівнянні з інтактними ($0,021 \pm 0,003$; $0,010 \pm 0,002$ $p < 0,05$, відповідно).

На рис. 2 представлений розгорнутий циркадний ритм показників газообміну, T_r та її коефіцієнта варіації у 32-міс. інтактних та дослідних шурів. На фоні зберігання мезорів (середньодобове значення показника) споживання O_2 , виділення CO_2 та T_r спостерігається зміщення акрофаз (максимальне значення показника) приблизно на 3 години вперед. Слід відміти-

ти, що у дорослих шурів акрофаза цих же показників також припадає на 21-шу годину. Зміщення акрофази даних показників у старих шурів на 24-ту годину може бути наслідком зниження лабільності регуляторних систем у старості. Про це свідчить і значно менше значення коефіцієнта варіації газообміну і V_{Tr} у дослідних тварин. Так, середньодобовий коефіцієнт варіації O_2 в інтактних шурів складає $0,24 \pm 0,01$, а у дослідних шурів - $0,19 \pm 0,01$.

Інгібітор біосинтезу білку.

Роботами Фролькіса В. В. та співроб. (1992) було показано, що інгібітори процесів транскрипції та трансляції можуть привести до збільшення ТЖ.

У наших дослідях застосування відомого інгібітора мітохондріальної трансляції - ХФ з 23-міс. віку не привело до змін СТЖ у шурів. Однак сполучення ХФ з КОР привело до дещо значного збільшення СТЖ та МТЖ, ніж при самому КОР. Відповідні рівняння вікової динаміки смерності для груп тварин із споживанням ХФ (13) та його комбінація з КОР (14) приведені нижче:

$$\ln Rt = -3,87 + 0,0051t \quad ; \quad r = -0,42 \quad (13)$$

$$\ln Rt = -3,76 + 0,0038t \quad ; \quad r = -0,36 \quad (14)$$

Газообмін та Tr через півроку після дії ХФ та КОР значно не відрізнялись у порівнянні з інтактними тваринами. Тільки коефіцієнт варіації Tr був значно нижчий у групі тварин із сполученим споживанням ХФ та КОР у порівнянні з тваринами, які отримували чистий ХФ ($0,021 \pm 0,0027$; $0,03 \pm 0,004$ відповідно).

Ентеросорбція.

В останні роки у клініці та експериментальній практиці достатньо широко застосовують сорбційні методи. Вони стали

основою так званої аферентної медицини. Відома думка Мечнікова про те, що старіння пов'язано з наростанням інтоксикаційних процесів. Отож, ентеросорбенти можуть бути одним із важливих шляхів збільшення ТЖ, що і було експериментально показано у роботах Фролькіса В. В. та співроб. (1988, 1992).

У наших досліджах споживання АЕ з 23-міс. віку не привело до збільшення СТЖ. Однак, при сполученні АЕ з КОР пролонгуючий ефект стає дещо вищий, ніж при КОР. Відповідні рівняння вікової динаміки смертності для тварин, які споживали чистий АЕ (15) і АЕ при сполученні з КОР (16), мають вигляд:

$$\ln Rt = 3,60 + 0,007t ; r = 0,50 \quad (15)$$

$$\ln Rt = 2,13 + 0,009t ; r = 0,65 \quad (16)$$

Найбільший геропротекторний ефект при сумісному споживанні АЕ та КОР спостерігається у перші місяці їх дії. Численною мірою такого позитивного впливу може служити значне зменшення вільного члену рівняння (16) у порівнянні з інтактними (11) та іншими дослідними групами (12-15). Споживання чистого АЕ та його сполучення з КОР на протязі півроку не привело до суттєвих змін показників газообміну та V_{Tr} . Тільки V_{Tr} значно нижчі у групі з комбінованим споживанням АЕ та КОР у зрівнянні з інтактними тваринами, які споживали чистий АЕ ($0,017 \pm 0,0027$; $0,021 \pm 0,003$; $0,022 \pm 0,004$ відповідно).

Індуктор мікросомального окислення.

Виходячи з аутоінтоксикаційної теорії старіння, стимуляція детоксикації організму може привести до збільшення ТЖ. Існують різні шляхи реалізації цього завдання: один шлях - це через сорбенти, інший - це посилення мікросомального по-кислення та збільшення печінкової детоксикації.

Одним з малотоксичних та широко застосовуваних у кліні-

Показники антиоксидантної системи у гомогенатах печінки (А), серця (Б) та гіпоталамусу (В) у дорослих та старих інтактних щурів і старих щурів, які отримували зиксорин.

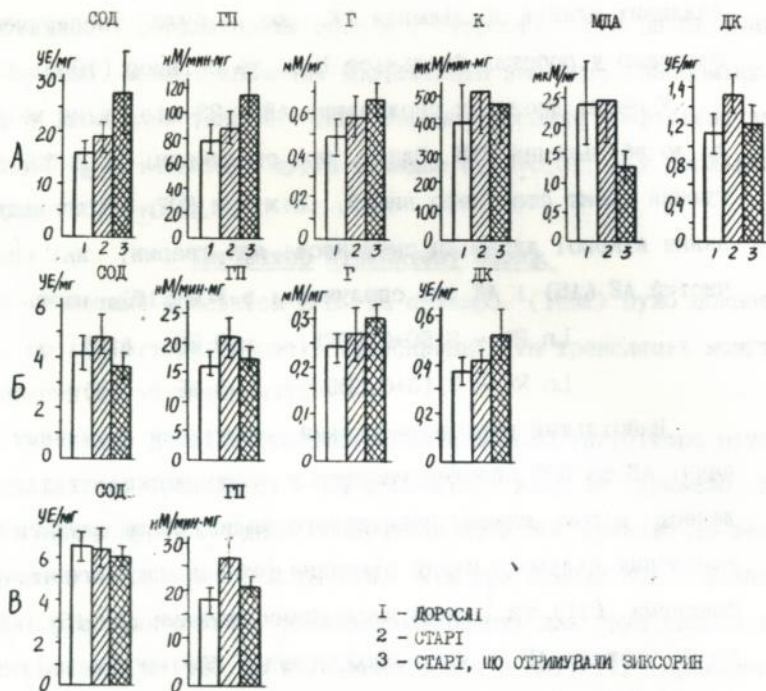


Рис. 3

ці індукторів мікросомального окислення печінки є зиксорин. У наших дослідях споживання зиксорину, почате з 17-міс. віку, приводило до збільшення СТЖ та МТЖ із розрахунку на залишкову СТЖ це становить 35%. Позитивний ефект зиксорину проявляється вже у перші півроку споживання препарату, але він найбільш виражений у період з 26-міс. віку, тобто у найбільш критичному для проявлення різної патології періоді. Саме у цей період у дослідних щурів спостерігається стабільність показників газообміну та Tr, тоді як у інтактних тварин ці показники значно знижуються. Під впливом зиксорину

значно підвищується коефіцієнт кореляції між T_p та споживанням O_2 у порівнянні з інтактними старими тваринами ($r=0,74$ $p<0,05$; $r=-0,36$).

На рис. 3 представлені дані про вплив зиксорину на АО систему серця, печінки та гіпоталамусу у 26-міс. щурів після трьох курсів приймання препарату. Споживання зиксорину значно збільшує активність СОД, ГП, вміст Г у печінці (Рис. 3А). На цьому фоні вміст МДА та ДК знижується. У серці приймання зиксорину приводить до зниження активності СОД та ГП до рівня дорослих тварин (Рис. 3Б). У гомогенаті гіпоталамусу споживання зиксорину приводить до зниження активності ГП до рівня дорослих тварин (Рис. 3В).

Аналіз отриманного матеріалу за допомогою парної кореляції (табл. 2А) показує, що у групі зиксоринових щурів спостерігається найбільш високий кореляційний зв'язок між самими показниками АО системи серця. При аналізі приватної кореляції показників газообміну та теплопродукції у дорослих та старих інтактних щурів і старих щурів, які отримували зиксорин

А

Парна кореляція	Г			ГП			ДК			O ₂			T _p			
	Д	С	З	Д	С	З	Д	С	З	Д	С	З	Д	С	З	
СОД	0,18	-0,46	0,74	0,02	-0,19	0,94	0,15	0,86	0,53	0,78	-0,38	-0,05	0,51	0,72	-0,52	
O ₂	0,69	0,76	0,76	0,22	0,11	0,81	0,24	-0,38	0,43	0,51	0,48	0,19	0,13	-0,76	-0,2	
ГП	0,98	0,41	0,09	-0,71	-0,58	-0,43	0,61	-0,42	0,68	-0,07	-0,43	0,15	-0,75	-0,04	-0,41	
ДК	0,99	0,71	-0,34	0,68	-0,85	0,70	0,99	-0,73	0,81	-0,15	-0,28	0,05	-0,24	0,57	0,37	
Г	0,67	-0,89	0,28	-0,11	0,83	0,35	-0,62	0,48	-0,44	0,68	0,77	0,63	0,54	-0,27	0,70	
СОД	0,96	0,42	0,17	-0,51	-0,21	-0,61	0,94	0,54	-0,73	0,96	0,02	0,94	-0,73	0,23	0,44	
	Д	С	З	Д	С	З	Д	С	З	Д	С	З	Д	С	З	
	T _p			O ₂			ДК			ГП			ЛНВ			Г. В. Стефані

Б

Д - дорослі; С - старі; З - старі, які отримували зиксорин

ції (табл. 2Б) виявилось, що у серці дорослих щурів коефіцієнти приватної кореляції значно зростають у порівнянні із старими тваринами. У зиксориновій групі аналіз приватної кореляції, як і у випадку з парною кореляцією, показав наявність жорсткого позитивного зв'язку між СОД та ГП; ГП та Г. Під дією зиксोरину ці зв'язки стають більш стабільними за своєю величиною та знаковою спрямованістю більш схожими з дорослими щурами.

ВИСНОВКИ.

1. З використанням матриць даних, які перекривають весь постнатальний онтогенез з "кроком" 1 міс., показано існування високої корелятивної залежності між смертністю та показниками газообміну та терморегуляції. Представлені їх кількісні залежності.
2. Автокореляційний аналіз дозволяє припустити існування загальних детермінантів вікових змін показників, що вивчались з періодом дії 1-2 місяці.
3. Судячи з крос-коруляційного аналізу, "зрушення фаз" між смертністю та інтенсивністю метаболізму становить 2-3 міс., тобто, смертність у кожній віковій групі краще корелює з показниками газообміну та терморегуляції, які реєструвались на 2-3 міс. раніше.
4. Аналіз матриць парних та приватних кореляцій дозволяє припустити існування формального кореляційного зв'язку метаболічних показників зі смертністю.
5. На фоні відносної вікової незмінності АО ферментів у печінці виявлена велика "зчепленість" активності СОД з ГП у дорослих та СОД з каталазою у старих щурів.
6. 50% обмежений раціон, початий з другої половини онтогенезу, та сполучення його з ентеросорбцією (АЕ) або інгібіто-

ром біосинтезу білка (ХФ) приводить до збільшення ТЖ у щурів на фоні незмінності процесів теплопродукції.

7. На фоні практично незмінних мезорів циркадних ритмів газообміну та Тр при 50% КОР визначає зміщення акрофаз на декілька годин уперед, аналогічно дорослим щурам.
8. Курсове добавлення індуктору мікосомального окислення - зиксोरину приводить до збільшення ТЖ щурів, яке підвищує корелятивність показників газообміну та АО систем.

СПИСОК НАДРУКОВАНИХ ПРАЦЬ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Ковтун А. И., Мурадян Х. К., Шинкарь Е. И. (Жеребицька О. І.) Влияние калорийно-ограниченной диеты в сочетании с энтеросорбцией на продолжительность жизни крыс. /Всесоюз. симпоз. "Гериатрические средства: экспериментальный поиск и клин. использование", окт. 1990 г., г. Киев, с. 89-90.
2. Мурадян Х. К., Шинкарь Е. И. (Жеребицька О. І.) Влияние ограничения рациона и азросила на газообмен, биосинтез РНК, белка и продолжительность жизни старых крыс. /Проблемы старения и долголетия. -1991., т. 1, N2, с. 139-146.
3. Мурадян Х. К., Ковтун А. И., Шинкарь Е. И. (Жеребицька О. І.) Влияние ограниченного рациона и азросила на теплопродукцию и продолжительность жизни крыс. /Геронтология и гериатрия: Ежегодник, 1991 г., с. 48-53.
4. Шинкарь Е. И. (Жеребицька О. І.), Мурадян Х. К. Циркадная организация температурного гомеостата и ее связь со смертностью при старении и ограничении рациона крыс. /Тезисы матер. конференции "Механизмы старения и долголетия, Сухуми, 1991 г., с. 410-411.
5. Мурадян Х. К., Шинкарь Е. И. (Жеребицька О. І.) Влияние ограниченного по калорийности рациона на циркадный ритм газообмена и теплопродукции у старых крыс //Вопросы пита-

ния, 1993, № 3, с. 33-36.

6. Shinkar E., Muradian Kh. Effect of caloric-restricted diet and combination with other geroprotectors on lifespan, oxygen consumption and RNA and protein synthesis in old rats//XY Congress of the international Association of gerontology 4-9 July, 1993, Budapest: Abstract Book. -Budapest, 1993, -P. 94.
7. Жеребицкая Е. И. (Шинкарь Е. И.) Влияние зиксорина на активность ряда ферментов антиоксидантной системы в печени старых крыс//Симпозиум "Биологические механизмы старения" 12-14 мая 1994, Харьков, с. 64.
8. Жеребицкая Е. И. (Шинкарь Е. И.) Влияние зиксорина на активность ряда ферментов антиоксидантной системы сердца у крыс разного возраста. //Тез. доп. II Национального конгрессу геронтологів та геріатрів України, 4-6 жовтня, 1994 р., Київ, ч. 1, с. 247.
9. Жеребицька О. І. (Шинкар О. І.) Вікові особливості ряду ферментів антиоксидантної системи серця та печінки у щурів// XIV з'їзд Українського фізіологічного товариства ім. І. П. Павлова, Київ, 1994 р., с. 338.

Жеребицкая Е. И. Газообмен, терморегуляция и активность ферментов антиоксидантной системы при старении и при продлении жизни у крыс.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.00.17-нормальная физиология, Институт геронтологии АМН Украины, Киев, 1994.

Защищается 9 научных работ, которые содержат теоретические исследования влияния калорийно-ограниченного рациона, ингибитора биосинтеза белка (хлорамфеникола), энтеросорбента

(аэросила) и индуктора микросомального окисления в печени (зиксорина) на газообмен, теплопродукцию, их циркадных ритм, АО систему и ПЖ крыс линии Вистар. Установлено, что КОР, начатое со второй половины онтогенеза и сочетание его с аэросилом или хлорамфениколом приводят к увеличению ПЖ у крыс на фоне неизменности интенсивности процессов теплопродукции. Курсовое добавление зиксорина, приводит у увеличению ПЖ крыс, повышая коррелятивность показателей газообмена и АО систем.

Zherebitskaya E. I. Gaseous Exchange, Thermoregulation, and Activities of Antioxidant Enzymes in Aging and Life Prolongation in Rats

Candidate Dissertation on Biological Sciences, Normal Physiology; Institute of Gerontology of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, 1994

Nine scientific papers are presented for defence, in which experimental results concerning the effects of caloric-restricted diets (CRD), inhibitor of protein synthesis (chloramphenicol), enterosorption (aerosil) and inductor of microsomal oxidation (Zixoryne) on gaseous exchange, thermoproduction, their circadian rhythms and life span are studied on Wistar rats. It is shown that CRD alone or in combination with aerosil or chloramphenicol prolongs life span of rats on the background of constant thermoproduction. Zixoryne causes life span prolongation similtaneously increasing the degree of correlative links between indices of gaseous exchange and antioxidant defence system.

Ключові слова: газообмін, терморегуляція, АО система, коло-рийно-обмежений раціон, хлорамфенікол, аеросил, зиксорин, тривалість життя, смертність.

A. M. G.

Зам. 70 Формат 60x84/16 Умовн. друк. арк. 1.00

Підписано до друку 15.02.1995 р. Тираж 100

Київська книжкова друкарня наукової книги. Київ, Репіна, 4.

Handwritten text at the top of the page, possibly a name or title, which is mostly illegible due to fading and bleed-through.

447924

AB 32.057

AB 32.057

№ 70. Формат 60/84/16. Цена 1,00
Издательство 15.08.1948 г. Тираж 100

Издательство 15.08.1948 г. Тираж 100

15.08.1948