

УДК 612.68

БІОХІМІЗМ І ЕНДОКРИННИЙ СПЕКТР ОРГАНІЗМУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПОДОВЖЕННІ ЖИТТЯ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

В. М. Нікітін

Кафедра фізіології людини і тварин та відділ вікової фізіології
і біохімії Інституту біології Харківського університету

Експериментальні підходи до подовження життя поки досить нечисленні. Водночас вони відіграють величезне значення для онтофізіології, оскільки кінцевою метою вікових досліджень є подовження життя і максимальне віддалення старості. Основні спроби в цьому напрямку зводились до впливу на видову тривалість життя низької температури [45, 48], обмеження харчування [49—53] або гормонів. Щодо цього найбільш відомі досліді по впливу СТГ [43], які, проте, не дали бажаного результату, і давні спроби Штейнаха [55] і Воронова [5] подовжити тривалість життя людини і тварин шляхом перев'язки сім'яних канатиків або імплантації їм фрагментів гонад.

Як відзначає Комфорт [8], дія калорійно недостатнього харчування «становить єдину вдалу спробу розв'язати проблему видового віку у ссавців». Комфорт має на увазі дані [49—51] про те, що утримання білих щурів на повноцінній за своїм складом, але недостатній за калорійністю дієті, призводить до затримки росту і розвитку та подовження тривалості життя тварин майже в два рази. Менш значне подовження тривалості життя відзначено [54] при різних комбінаціях компонентів раціону тварин, а також [37, 38] при застосуванні більш «м'якої», ніж у Мак Кея дієти, яка викликала лише незначне обмеження росту у щурів. В останньому випадку подовження тривалості життя становило 25—30%. Аналогічні результати були одержані на мишах [40].

У цих працях був встановлений сам факт подовження життя, але не вивчені глибокі зміни в організмі, що виникають при тривалому харчуванні, яке затримує ріст. Росс [54] показав, що застосовані ним експериментальні дієти затримують вікові зміни активності ряду ферментів у процесах окислення, обміну фосфатів, вуглеводів і білків та відсуюють критичний вік (початок змін, характерних для старості) з 250—300 до 700—800 днів. Встановлена чітка кореляція між активністю ферментів, розвитком захворювань і тривалістю життя тварин. Виявлено [46], що тканини щурів, які зазнали періодичного голодування, швидше ростуть *in vitro*, маючи більш короткий латентний період. Описаний більш низький вміст колагену в печінці цих тварин, тоді як у легенях він не відрізняється від контролю [47]. Здатність колагенових волокон сухожилок хвоста до скорочення і релаксації наближається до рівня, характерного для більш молодих контрольних тварин [41].

В лабораторіях Інституту біології і на кафедрі фізіології людини і тварин Харківського університету також була здійснена спроба експериментального подовження життя лабораторних тварин (білих щурів-самців) застосуванням періодичного калорійно обмеженого харчу-

вання і проведено ряд досліджень, що сприяють розумінню механізмів, які лежать в основі цього процесу.

Грунтуючись на теорії, розроблюваній школою О. В. Нагорного [13] про старіння як затухання інтенсивності і повноцінності самооновлення протоплазми, ми виходили з такого положення: «Все, що сприяє повноцінному самооновленню та біоенергетиці протоплазми і оптимально підвищує функціональні і адаптивні здатності організму — все це сприяє подовженню життя» [27].

Було поставлено завдання глибокого і всебічного дослідження біохімічних і фізіологічних процесів, що лежать в основі змін, викликаних тривалою дією калорійно недостатнього харчування на тканинному, клітинному і субклітинному рівнях.

Експериментальні тварини одержували дієту, повноцінну за вмістом білків, вітамінів і мінеральних солей (для цього в їх раціон вводили казеїн з сольовою сумішшю Менделя і Осборна та комплекс вітамінів), але різко обмежену в калорійному відношенні. Це приводило до істотної затримки росту. Тварин утримували на експериментальній дієті протягом майже всього свого життя (від одного місяця до 2,5 років), лише один раз за 100 днів надаючи невелику підкормку, яка приводить до збільшення їх ваги на 10 г. Склад дієти, що затримує ріст: білий хліб (свіжий) — 1,5 г; зернова суміш з рівних частин вівса, ячменя, кукурудзи і соняшника — 1,5 г; казеїн з сольовою сумішшю Менделя і Осборна (8:1) — 1,5 г; молоко з вітамінами (А, В₁, В₂, В₁₂, С, Д, РР і Е) — 4,0 г. Контрольні тварини одержували ті самі продукти, за винятком казеїну, в необмеженій кількості. Додавання казеїну вирівнювало загальну кількість білків у раціоні тварин піддослідної і контрольної груп.

Уже перші дослідження показали, що така дієта подовжує середню тривалість життя щурів з 680 до 971 дня, тобто на 42,7%, а їх максимальний вік з 898 до 1336 днів [19—21]. За зовнішнім виглядом піддослідні тварини різко відрізнялися від контрольних, особливо в старості. Менші за розмірами, вони виглядали більш молодими і бадьорими, мали тонку білу гладку шерсть, ніжну, еластичну шкіру, живі блискучі очі, були рухливі й охайні. У два-три роки вони виглядали не старіше тримісячних контрольних тварин.

Вивчення вікових змін біохімічних, функціональних і морфологічних показників, які відіграють істотну роль у загальному процесі розвитку і старіння організму, викрило глибокі відмінності в їх перебігу у піддослідних і контрольних тварин.

Встановлено, що з віком знижуються синтетичні здатності протоплазми, особливо різко — щодо синтезу росту і меншою мірою — збудженого синтезу білків [14—16]. Однією з причин цього можуть бути зрушення у складі апарата клітин, що синтезує білки [17]. Посереднім показником подібних зрушень є збагачення так званих «структурних білків» (ліпонуклеопротейдних комплексів, екстрагованих 30%-ною сечовиною на реактиві Едсала) фосфоліпідами при зменшенні вмісту нуклеїнових кислот, що входять до їх складу.

Вивчення подібних [4, 29] ліпонуклеопротейдних комплексів тканини печінки показало, що тривале харчування, яке затримує ріст, викликає помітне гальмування вікових змін їх біохімічного складу [19—21]. У печінці стримується вікове зменшення вмісту нуклеїнових кислот і відносне збагачення фосфоліпідами як у «структурних білках», так і в тканині в цілому. Аналогічні дані були одержані при вивченні м'язової тканини Силінім і Щербіною [30]. Внаслідок цих змін протоплазма піддослідних щурів виявляється відносно багатшою на нуклеїнові кислоти, ніж у контрольних тварин аналогічного віку.

Дослідження нуклеїнових кислот і шурів різних кількості РР — вона достатньо висока в одних тварин залишається в інших тварин і тіл трольних. Водно з віком збільшується кількість трьох і двох, а значне гальмується поліплоїдії життям. «Омолодження» позначається та гістонових білків розрахунку на очий ефект усуває денції.

Згодом нами піддослідних щурів не відбувається РНК/ДНК та її

Уповільнюється у тварин з віковим зниженням вказує на більш активність кислот, що стримує ріст.

Отже, тканини біохімічних контрольних тварин мають вищу здатність до харчування білків і деяких інших речовин, підвищується з віком ліпонуклеопротейдних комплексів печінки до віку стану, і зменшення Р ліпідів про тривале харчування цього є істотною вагою тримісячних на 44%).

Тривале харчування змінює синтез альбумінів та коефіцієнта А/функціональності вікових змін. Вміст альбумінів Абсолютний і рівню тримісяч і γ-глобулінів.

Дослідження впливу калорійно-недостатнього харчування на вміст нуклеїнових кислот і ряду зв'язаних з ними білків у ядрах клітин печінки щурів різного віку [7] показало, що у тварин з подовженим життям кількість РНК в ядрах мало відрізняється від контрольних тварин — вона достовірно знижується лише в 12 місяців. Водночас кількість ДНК в одному ядрі майже в усіх вікових групах у піддослідних тварин залишається до однорічного віку на рівні одномісячних інтактних тварин і тільки в старому віці стає навіть більшою, ніж у контрольних. Водночас у контрольних тварин кількість ДНК на одне ядро з віком збільшується (прояв вікової поліплоїдизації). Видимо, в організмі трьох і дванадцятимісячних тварин піддослідних груп відбувається значне гальмування процесів, що призводять до поліплоїдії; рівень поліплоїдії підвищується тільки у старих тварин з подовженим життям. «Омолоджуючий» ефект у трьох і дванадцятимісячному віці позначається також і на кількісному вмісті сумарних, негістонових і гістонових білків — вміст як перших, так і других зменшується при розрахунку на одне ядро клітин печінки. У старості цей омолоджуючий ефект усувається, а для кислих білків набуває протилежної тенденції.

Згодом нами (1971) було встановлено, що склад хроматину печінки піддослідних тварин виявляє ознаки «стримування» старіння — в ньому не відбувається типового для старіння зниження відношення РНК/ДНК та підвищення вмісту гістонів.

Уповільнюється зниження з віком активності рибонуклеази печінки у тварин з подовженим життям [22]. Виявлено також стримання вікового зниження активності нейтральної ДНКазы в печінці [36], що вказує на більш високий рівень обміну ДНК в печінці цих тварин. Активність кислої ДНКазы у тварин, яких утримують на харчуванні, що стримує ріст, не змінювалась.

Отже тканини піддослідних щурів за цілим рядом найважливіших біохімічних показників нагадують їх склад у більш молодих контрольних тварин. Ці зміни приводять до значного підвищення синтетичних здатностей протоплазми, що проявлялося при переведенні тварин на харчування досхочу протягом п'яти днів. Швидкість синтезу білків і деяких фракцій фосфору печінки при п'ятиденній відгодівлі набагато перевищує аналогічні показники в нормі. Найбільшою мірою підвищується здатність синтезувати РНК і білки, що входять до складу ліпонуклеопротейдних комплексів, найменшою — ліпоїди. При відгодівлі печінка за рядом ознак повертається до нормального для даного віку стану, проте зберігає деякі ознаки більш молодого віку (відношення Р ліпоїдів до Р нуклеїнових кислот, N/P та ін.), що свідчить про тривале поліпшення синтезуючих систем протоплазми. Наслідком цього є істотне підвищення здатності організму до росту (збільшення ваги тримісячних тварин за п'ять днів на 73,2%, а однорічних — на 44%).

Тривале харчування, яке стримує ріст, очевидно, впливає й на інші види синтезу, зокрема, на функціональний синтез. У нормі з віком різко змінюється білковий спектр сироватки крові (зменшується вміст альбумінів та збільшується кількість глобулінів, що веде до зниження коефіцієнта А/Г [9, 23]). Це, видимо, зумовлено якісними змінами функціонального синтезу печінки з віком. У щурів з подовженим життям вікові зміни білкового складу сироватки крові затримані [23]. Вміст альбумінів у них зменшується значно повільніше, ніж у нормі. Абсолютний і відносний вміст α_1 - і α_2 -глобулінів у старості відповідає рівню тримісячних тварин у нормі. Повільніше збільшується вміст β - і γ -глобулінів. Внаслідок цього зниження з віком відношення А/Г

виражено слабкіше. Отже, у піддослідних тварин зберігається більш «молодий» білковий спектр сироватки крові.

Про вікове зниження рівня синтезу білка в організмі може свідчити також значне зменшення з віком фонду вільних амінокислот. Дослідження його у тварин з пролонгованим життям виявило, що у віці 12 місяців, який характеризується в нормі зниженням концентрації цілого ряду вільних амінокислот у печінці, вміст усіх амінокислот, за винятком фенілаланіну, значно більший, ніж у нормі [1, 2]. Він наближається до рівня одномісячного віку, а часто дорівнює або перевищує його. Інша закономірність виявлена у м'язовій тканині. У тримісячному віці різкої зміни вмісту вільних амінокислот у піддослідних тварин не виявлено. У віці 12 та 24 місяці у них збільшується вміст таких незамінних амінокислот, як лізин, аргінін, сума метіоніну і валіну, лейцину і ізолейцину та водночас зменшується кількість дикарбонових кислот і аланіну, треоніну і гістидину. Вміст цистину, серину, гліцину, тирозину і фенілаланіну не змінюється. Сумарна концентрація вільних амінокислот у піддослідних тварин нижча, ніж у контрольних. Неоднозначність змін фонду вільних амінокислот у досліджуваних органах, можливо, пояснюється їх функціональною специфікою. Печінка є головним метаболічним котлом організму, і високий рівень фонду амінокислот у ній може свідчити про підвищену здатність її до білкового синтезу. Можливості ж реалізації цієї здатності організмом обмежені внаслідок штучного стримування росту тварин застосуванням експериментальної дієти.

Зміни біохімічної структури протоплазми позначаються на ряді функціональних показників організму, зрушуючи їх у бік більш молодого віку.

Показаний істотний вплив харчування, що стримує ріст, на вікові зміни газообміну [10, 18, 28]. У нормі інтенсивність газообміну з віком неухильно знижується. При подовженні життя в усіх віках вона значно перевищує контрольний рівень. І хоч у піддослідних тварин вона з віком також знижується, темпи цього зниження значно уповільнені щодо норми. Внаслідок цього навіть у дуже старих тварин (два і три роки) рівень поглинання кисню і виділення вуглекислоти виявляється не нижчим, ніж у тримісячних щурів у нормі.

У відповідності з цим у піддослідних щурів у старості не виявлено істотного зниження в організмі окислення жирів, білків і вуглеводів, характерного для норми. У 24 місяці здатність до окислення кожної з цих груп речовин зберігається у них на рівні тримісячних нормальних тварин.

Було проведено визначення концентрації коферменту ацетилювання (КоА) у печінці, нирках і серці в різному віці у нормі та у піддослідних тварин [11, 24]. У відповідності зі зниженням у нормі напруженості клітинного метаболізму в онтогенезі зменшується й концентрація КоА в печінці, нирках і серці, особливо у старому віці (24 місяці). Водночас дещо несподіваним виявилось, що у тварин з подовженим життям концентрація КоА в нирках і серці мало змінюється щодо норми, а в печінці молодих тварин ця концентрація навіть нижча, ніж у нормі; тільки у старих піддослідних тварин печінка більше насичена КоА, ніж у нормі.

Велику увагу було приділено вивченню білків сполучної тканини — колагену і еластину шкіри — у тварин з подовженим життям, оскільки зміна з віком інтенсивності і характеру міжмолекулярних зв'язків у цих білках вважається досить істотною в ряді сучасних теорій онтогенезу [8, 13, 17, 39, 42, 44]. Ці теорії ґрунтуються на тому, що з віком крім кількісних зрушень у вмісті здійснюється процес якісно-

го перетворення ними зв'язками, зводячи до істотної мірою позначити шкірі еластину і визначали його р

Виявлено, що характерного для піддослідних тварин життям змінюється його розчинності тримці росту це. Згодом кількість тварин вона знайти висновок про цей процес стабільний у щурів з подовженим життям, властивості його кількість у

Ці дані показують, що на шкірі щурів відбувається процес, який несе на собі «відновлення».

У піддослідних тварин з подовженим життям гістоструктури і функції, що тощо [24—26]. Навіть вага надниркових залоз, відношення показників до ваги тіла, ознаками кожної тварини виявляє ознаки старості.

Уповільнена міцність лімфатичної системи Сім'яники, що є важливим фактором вагосивного сперматогенезу, тримку розвитку, два роки вже досліджені, мими дослідями, рівні здатні запліднювати яйця (в нормі це

Хруза та інші тварини з затриманим ростом.

Надзвичайно важливо, що в піддослідних тварин з подовженим життям не зменшується кількість клітин в організмі, контрольних тварин з нормальним життям значаються менше, чим у тварин з подовженим життям, що затримані для тварин з подовженим життям, му стримує їх ріст.

Органів, які характеризуються, за цією теорією, тканини і цілий організм статньому харчуванню.

Природно, вивчення старіших тварин

го перетворення колагену і еластину внаслідок збагачення їх поперечними зв'язками. Логічно було припустити, що подовження життя, призводячи до істотних змін в організмі піддослідних тварин має певною мірою позначитися на біохімізмі сполучної тканини. Вивчали вміст у шкірі еластину і колагену [12]. Для якісної характеристики колагену визначали його розчинність за методом Верцара.

Виявлено, що при збереженні тенденції до збільшення з віком, характерного для норми, загальна концентрація колагену навіть у старих піддослідних щурів нижча, ніж у нормі. У щурів з подовженим життям змінюється й якісний склад колагену, про що свідчать дані його розчинності, яка в нормі неухильно знижується. При тривалій затримці росту це зниження триває тільки до зрілого віку (12 місяців). Згодом кількість розчинного колагену не змінюється, так що у старих тварин вона значно перевищує норму. Ці дані дають можливість зробити висновки про гальмівний вплив тривалої затримки росту на віковий процес стабілізації колагенових молекул. Водночас вміст еластину у щурів з подовженим життям до глибокої старості залишається на високому, властивому молодому віку рівні, тоді як у нормі при старінні його кількість у шкірі істотно зменшується.

Ці дані показують, що за складом опірних білків сполучна тканина шкіри щурів із затриманим ростом значно менше, ніж у нормі, несе на собі «відбиток» віку».

У піддослідних тварин виявлена значна затримка вікових змін гістоструктури і ваги цілого ряду органів: надниркових залоз, тимуса, тощо [24—26]. Насамперед встановлено, що у піддослідних тварин як вага надниркових залоз, так і ширина клубочкової зони кори надниркових залоз, віднесені до маси тіла, понад два рази перевищують відповідні показники у контрольних тварин. Отже, за гістофізіологічними ознаками кора надниркових залоз у тварин з подовженим життям виявляє ознаки гіпертрофії, типові для реакції напруження.

Уповільнена стареча інволюція зобної залози, різко затримане заміщення лімфоїдних елементів селезінки опірною сполучною тканиною. Сім'яники, що спочатку різко відстають у своєму розвитку, до дворічного віку за вагою вирівнюються з контролем і виявляють ознаки інтенсивного сперматогенезу, низький процент запустіння каналців та затримку розвитку сполучної тканини, тоді як у контрольних тварин у два роки вже добре виражені риси старечої інволюції сім'яників. Прямими дослідями показано, що старі (трирічні) самці піддослідних щурів здатні запліднювати самок і давати нормальне життєздатне потомство (в нормі ця здатність повністю втрачається в два роки [32]).

Хруза та ін. [47] показали, що вага сім'яних міхурів у тварин із затриманим ростом при відгодуванні перевищує норму.

Надзвичайно важлива та обставина, що затримка росту визначається не зменшенням розмірів клітин — вони (принаймні щодо досліджуваних органів) залишаються однаковими з відповідними органами контрольних тварин. Менші розміри органів піддослідних тварин відзначаються меншою кількістю клітин у даному органі, як цілому. Харчування, що затримує ріст, зберігаючи нормальні розміри клітин, типові для тварин даного віку, «стримує» темпи поділу клітин і при цьому стримує їх гармонічно, пропорціонально тим відношенням маси органів, які характерні для норми [25].

Отже, за цілим рядом біохімічних і гістофізіологічних показників тканини і цілий організм тварин при періодичному, калорійно недостатньому харчуванні виявляють ознаки стримування темпів старіння.

Природно, виникає питання про фактори, що визначають це стримування старіння. Такими можуть бути як фактори перебудови і

взаємодії периферичних тканин, так і фактори, властиві центральним регулюючим системам. Далі будуть викладені результати досліджень змін ендокринної системи.

Дослідження були спрямовані насамперед на вивчення ендокринних органів, діяльність яких безпосередньо пов'язана з регуляцією процесів метаболізму і адаптацією організму до впливів, що викликають напруження. Вивчали аденогіпофіз, кору надниркових залоз, щитовидну і підшлункову залози. Ці дослідження показали, що ендокринна ситуація організму під впливом тривалого, періодичного харчування, що стримує ріст, зазнає значних змін, загалом близьких, але не ідентичних тим, які дає реакція тривалого напруження (*stress-reaction*).

Під впливом тривалого харчування, що стримує ріст, відбуваються значні зміни функціональної активності гіпофізарно-адреналової системи, як найбільш чітко виражені зрушення в ендокринній ситуації організму.

Уже в ранніх дослідженнях була виявлена значна гіпертрофія надниркових залоз у піддослідних тварин усіх віків. Поряд з атрофією тиміко-лімфатичних органів, вона свідчила про помітне збільшення надходження в організм кортикоїдних гормонів [32].

У досліджах з інкубуванням зрізів надниркових залоз [35] показано, що здатність їх синтезувати кортикостероїди (з розрахунку на одиницю маси) у піддослідних шурів у 3 і 12 місяців майже на 40% вища, ніж у контрольних тварин. Якщо взяти до уваги, що відносна маса кори надниркових залоз у тварин з подовженим життям понад два рази більша, ніж у контролі, то стає цілком зрозуміло, що різко підвищена інкреція кортикостероїдних гормонів у піддослідних тварин відбувається як внаслідок збільшення маси надниркових залоз, так і підвищення продукції гормонів на одиницю їх маси.

Для більш повної характеристики функції кори надниркових залоз була досліджена її здатність відповідати на різні дози АКТГ *in vitro* збільшенням продукції кортикостероїдів у різному віці. Для умов норми було показано зміну реакції кори надниркових залоз на АКТГ з віком [3]. Уже в три місяці в умовах *in vitro* майже втрачається залежність величини відповіді від дози АКТГ, що характерно для однолітків двомісячних шурів. Починаючи з дванадцяти місяців, надниркові залози в умовах *in vitro* взагалі не реагують на додавання 2,5 і 5 мод. АКТГ. У тварин з пролонгованим життям і в три, і в 12 місяців повністю зберігається реакція кори надниркових залоз на дію АКТГ *in vitro*, характерна для одномісячного віку: значне збільшення інкреції кортикостероїдів з чітко вираженою різницею у відповідь на різні дози гормона.

При подовженні життя відбувається істотне посилення адренокортикотропної функції гіпофіза у тварин усіх досліджуваних віків (3, 12 і 24 місяці [35]). Концентрація АКТГ в гіпофізі за цих умов, як і в нормі, з віком практично не змінюється, проте в кожному віці вона значно перевищує рівень контрольних тварин. В нормі істотно змінюється інкреція АКТГ гіпофізом *in vitro*. Найбільш високого рівня вона досягає в три місяці, помітно знижується до 12 місяців і залишається низькою у 24-місячних шурів, що свідчить про певне зниження адренокортикотропної функції гіпофіза з віком. Тривале харчування, що стримує ріст, приводить до значного підвищення інкреції АКТГ (у два і більше рази). Одночасне збільшення концентрації АКТГ в гіпофізі та його інкреції, очевидно, свідчить про помітне посилення його утворення клітинами аденогіпофіза. Рівень інкреції АКТГ гіпофізами *in vitro* у тварин із затриманим ростом з віком також дещо знижується, але це зниження менш значне, ніж у нормі і відбувається в більш піз-

ньому віці. Стама і 24 місяця тварин інкреції

Дослідження із затриманим стрес. Проте, хми особливостями гіпофіза — квалого часу, а димо, зумовлене харчування (і досить «м'який» часу до виснаження загального син який триває прості зберігає системи, тобто її віковим зміни

Стримання із затриманим

У піддослідній функції лози, особливо максимальним тримісячних та мінімальним. Істиве вікове з ТТГ у піддослідній місяці відбува шурів він пергістоструктури активного йоду три місяці взувалась, а у ніж у нормі.

Отже, вік дослідних і кмаксимальна з У досліді — мповою активіз бокої старості піддослідних тність щитовид своєрідна над інкреторної ф дієті, що стри

Підвищен ребує у від них процесів

У шурів гістоструктури кість різних ф досягають ма ки в тримісяч буваються пр основних типі

ньому віці. Статистично значима різниця відзначається лише між трьома і 24 місяцями. В результаті — навіть у дуже старих, 24-місячних тварин інкреція АКТГ виявляється вищою, ніж у три місяці в нормі.

Дослідження цих ендокринних функцій показало наявність у щурів із затриманим ростом зрушень, характерних для тривалого стану стрес. Проте, хронічний стрес у них, видимо, характеризується деякими особливостями, зокрема тим, що стан підвищеної активності системи гіпофіз — кора надниркових залоз зберігається протягом дуже тривалого часу, але є не надзвичайно різким, а досить помірним. Це, видимо, зумовлене тим, що тривале періодичне калорійно недостатнє харчування (при збереженні його якісної повноцінності) становить досить «м'який» стресор, який не призводить протягом дуже тривалого часу до виснаження цієї системи (не спостерігалось фази виснаження загального синдрому). Крім того, стан своєрідного «м'якого» стресу, який триває протягом майже всього життя тварини, до глибокої старості зберігає високий функціональний рівень гіпофізарно-адреналової системи, тобто значною мірою затримує, а в деяких випадках запобігає її віковим змінам.

Стримання вікових змін гіпофізарно-тиреоїдної системи у тварин із затриманим ростом виражено слабкіше.

У піддослідних щурів було виявлене різке гальмування тиреотропної функції гіпофіза і функціональної активності щитовидної залози, особливо в тримісячному віці, який в нормі характеризується максимальним рівнем цих функцій [33, 34]. Вміст ТТГ в аденогіпофізі тримісячних тварин, яких утримували на експериментальній дієті, був мінімальним. Проте з віком він помітно збільшувався. Для норми властиве вікове зниження ТТГ гіпофіза. Внаслідок цього різниця у рівні ТТГ у піддослідних і контрольних тварин з віком згладжувалась, у 24 місяці відбувалось його вирівнювання, а у більш старих піддослідних щурів він перевищував показники у контрольних тварин. Вивчення гістоструктури щитовидної залози і динаміки накопичення нею радіоактивного йоду виявило аналогічну картину змін тиреоїдної функції: у три місяці вона була максимально пригнічена, з віком дещо активізувалась, а у дуже старих тварин за рядом показників була вищою, ніж у нормі.

Отже, вікові зміни функції гіпофізарно-тиреоїдної системи у піддослідних і контрольних тварин були різноспрямовані. У нормі — максимальна активність у три місяці і помітне її зниження до старості. У досліді — максимальне пригнічення у три місяці з наступною поступовою активізацією і деяким перевищенням контрольного рівня до глибокої старості. Отже, для молодості і зрілості на фоні підвищеного у піддослідних тварин обміну речовин парадоксально знижена активність щитовидної залози. У глибокій старості виявляється усунення і своєрідна надлишкова компенсація типового для цього віку зниження інкреторної функції щитовидної залози у тварин, яких утримували на дієті, що стримує ріст.

Підвищення тиреоїдної функції у піддослідних старих щурів перебуває у відповідності з показаним у них більш високим рівнем окисних процесів і, очевидно, значною мірою його зумовлює.

У щурів з подовженим життям проведено ретельне дослідження гістоструктури аденогіпофіза [6]. Результати показали, що в нормі кількості різних функціональних типів клітин аденогіпофіза та їх розміри досягають максимуму в три місяці. У піддослідних тварин ці показники в тримісячному віці помітно знижені. З віком у нормі в досліді відбуваються прямо протилежні зміни. В першому випадку розвиток основних типів клітин аденогіпофіза в три місяці припиняється, тоді як

при харчуванні, що затримує ріст, збільшення їх розмірів і кількості триває. Особливий інтерес становлять ці дані щодо гонадотропних і тиреотропних клітин, відповідальних за вироблення відповідних тропних гормонів.

У контрольних тварин кількість гонадотропних клітин до старості дещо збільшується, а тиреотропних — знижується. На відміну від цього у тварин з подовженим життям кількість гонадотропних клітин до старості дуже різко збільшується (понад два рази), а тиреотропних — практично не змінюється. Збільшення кількості гонадотропних клітин у старості добре корелює і певною мірою пояснює дані, одержані при вивченні змін сім'яників (різке пригнічення їх у три місяці і більш високу щодо норми активність у старості).

Вплив тривалого харчування, що затримує ріст, на вікові зміни концентрації інсуліну в крові і реактивності до нього тканин описані в літературі [31]. В нормі відзначене зниження до старості рівня інсуліну в крові, а також зниження базального поглинання його жировою і м'язовою тканинами та зниження реакції цих тканин на дію фізіологічної дози інсуліну. Встановлено, що інсулінова активність крові у старіючих тварин з подовженим життям вища, ніж у нормі. Особливо чіткі відмінності встановлені між нормою і дослідом щодо реакційної здатності тканин. Базальне поглинання глюкози жировою тканиною в чотири-п'ять раз перевищує аналогічні показники в нормі у зрілому і старому віці. Отже, більш інтенсивний перебіг обмінних процесів, що здійснюються у піддослідних тварин, супроводжується вищою концентрацією цього переважно анаболічного гормону в крові і більшою реакційною здатністю тканин до гормонального впливу.

Отже, дослідження експериментального подовження життя лабораторних тварин та закономірностей, що лежать в його основі, розкрили глибокі зміни в біохімізмі, структурі і функціях ряду систем, органів і тканин тварин з пролонгованим життям. Не завжди однозначні і рівні за своєю інтенсивністю, вони, проте, у кінцевому підсумку майже завжди приводили до стримування вікових змін досліджуваних біохімічних, функціональних і структурних показників.

У тварин з подовженим життям виявлено поліпшення якісного складу протоплазми та її синтезуючих систем у напрямку збагачення їх нуклеїновими кислотами та відносного збіднення ліпідами, зміну ядерного апарата у бік більш молодого віку (уповільнення вікового зниження РНК і збільшення ДНК та гістонових білків), посилення активності цілого ряду ферментів і біоенергетики клітин, що приводило до поліпшення повноцінності самооновлення протоплазми, збереження високого рівня метаболічних процесів у старості, до повного «стримування» процесів старіння в організмі. Свідченням цього було виявлене у піддослідних тварин підвищення здатності до синтезу росту, поліпшення якості функціонального синтезу в печінці, збереження до глибокої старості більш «молодого» складу білків сироватки крові, сполучної тканини і зрушеної у бік більш молодого віку цито- і гісто-структури цілого ряду органів.

На зміни, що здійснюються в периферичних тканинах, накладаються зрушення в ендокринній ситуації організму, характерні для стану дуже тривалого але помірного напруження, які виявили, проте, деякі особливості, не властиві класичному стресу. Ці особливості зрушення гормональної формули піддослідних тварин з різко вираженою активацією гіпофізарно-адреналової системи, набагато більш слабкої активації інсулярного апарата підшлункової залози і пригніченням у молодому та зрілому віці функції гіпофізарно-тиреоїдної системи (яка

активується, і
сягнутого в д
Виявлені
жуть значною
ві спостережу

1. Белокоз
2. Харьков, 22
2. Белокоз
- вузах УССР.
3. Блок Л. Н.
4. Буланкин
5. Воронов С
6. Дружинин
- докл., М., 196
7. Клименко
8. Комфорт
9. Корниенк
10. Коченков
11. Мартынен
- 1969, 152.
12. Мороз Ю.
13. Нагорны
14. Никитин
15. Никитин В
16. Никитин В
17. Никитин В
18. Никитин В
- ХГУн-та, Хар
19. Никитин В
- ХГУн-та, Хар
20. Никитин В
- ХГУн-та, Хар
21. Нікітін В.
22. Никитин В
23. Никитин В
- ХГУн-та, Ха
24. Нікітін В
25. Никитин В
- симпоз. по о
26. Никитин В
- биохим. и
27. Никитин В
28. Рябцева Е
- возраст. физ
29. Сергиенк
- Харьков, 1954
30. Силин О.
- возраст. физ
31. Соленова
- съезде, Ташк
32. Ставицка
- 1960, 29, 143.
33. Ставицка
- 1962, 33-34, 1
34. Ставицка
- и биохим., Х
35. Ставицка
36. Шевцова
- вузах УССР.
37. Berg B., S
38. Berg B., S
39. Bjorkster
40. Carr C., K
41. Chvapil M
42. Curtis H.

активується, проте, у старості) можуть мати істотне значення для досягнутого в досліді подовження життя лабораторних тварин.

Виявлені в цих модельних дослідіх закономірності і фактори можуть значною мірою сприяти розумінню механізмів, що лежать в основі спостережуваного подовження життя білих щурів.

Література

1. Белоконов Н. С.—Вестник Харьковского университета, 1970, 39, сер. биол., 2, Харьков, 22.
2. Белоконов Н. С.—Реферат информ. о законченных научно-исслед. работах в вузах УССР. Биология, К., 1970, 4, 7.
3. Блок Л. Н.—В сб.: Труды Ин-та биол. Харьк. Ун-та, Харьков, 1962, 33/34, 75, 80.
4. Буланкин И. Н. и др.—В сб.: Труды Ин-та биол. ХГУн-та, Харьков, 1954, 21, 87.
5. Воронов С.—О продлении жизни, М., Медгиз, 1929.
6. Дружинина М. П.—VIII конфер. по возраст. морфол. физиол. и биохим. Тез. докл., М., 1967, 86.
7. Клименко А. И.—Вопросы питания, 1970, 4, 11.
8. Комфорт А.—Биология старения, М., «Мир», 1967.
9. Корниенко В. М.—В сб.: Труды Ин-та биол. ХГУн-та, Харьков, 1960, 29, 29.
10. Коченков А. Ф.—В сб.: Молекул. биол. старения, К., 1969, 156.
11. Мартыненко А. А., Данченко А. П.—В сб.: Молекул. биол. старения, К., 1969, 152.
12. Мороз Ю. А.—В сб.: Молекул. биол. старения, К., 1969, 149.
13. Нагорный А. В.—Проблема старения и долголетия, Харьков, 1940.
14. Никитин В. Н.—В сб.: Старение, К., 1940, 235.
15. Никитин В. Н.—Физиол. журн. СССР, 1941, XXX, 5, 619.
16. Никитин В. Н.—Журнал общей биол., 1948, IX, 2, 112.
17. Никитин В. Н.—В сб.: Труды Ин-та биол. ХГУн-та, Харьков, 1954, 21, 29—71.
18. Никитин В. Н., Воробьева Т. М.—В сб.: Труды Ин-та биол. и биол. ф-та ХГУн-та, Харьков, 1960, 29, 135.
19. Никитин В. Н., Ставицкая Л. И.—В сб.: Труды Ин-та биол. и биол. ф-та ХГУн-та, Харьков, 1960, 29, 111.
20. Никитин В. Н., Ставицкая Л. И.—В сб.: Труды Ин-та биол. и биол. ф-та ХГУн-та, Харьков, 1960, 29, 125.
21. Нікітін В. М., Ставицька Л. І.—Укр. біохім. журн., 1960, 32, 1, 54.
22. Никитин В. Н.—Журнал общей биологии, 1961, 22, 2, 81.
23. Никитин В. Н., Галавина О. И.—В сб.: Труды Ин-та биол. и биол. ф-та ХГУн-та, Харьков, 1962, 33-34, 160.
24. Нікітін В. М., Мартиненко А. О.—Укр. біохім. журн., 1963, 35, 6, 881.
25. Никитин В. Н., Ставицкая Л. И., Белоконов Н. С. и др.—В сб.: Матер. симпоз. по основным пробл. возраст. физиол. и биохим., Харьков, 1963, 138.
26. Никитин В. Н., Ставицкая Л. И., Белоконов Н. С. и др.—Журн. эвол. биохим. и физиол., 1965, 1, 1, 45.
27. Никитин В. Н.—Журн. эвол. биохим. и физиол., 1967, 3, 6, 545.
28. Рябцева В. Ф., Тупчиенко Г. С.—В сб.: Матер. симпоз. по основным пробл. возраст. физиол. и биохим., Харьков, 1965, 157.
29. Сергиенко Е. Ф., Тимковицкая А. М.—В сб.: Труды Ин-та биол. ХГУн-та, Харьков, 1954, 21, 81.
30. Силин О. П., Щербина К. Г.—В сб.: Матер. симпоз. по основным пробл. возраст. физиол. и биохим., Харьков, 1965, 162.
31. Соленова-Филиппова И. Н.—В сб.: Тез. докладов на II Всес. биохим. съезде, Ташкент, 1969, 59.
32. Ставицкая Л. И.—В сб.: Труды Ин-та биол. и биол. ф-та ХГУн-та, Харьков, 1960, 29, 143.
33. Ставицкая Л. И.—В сб.: Труды Ин-та биол. и биол. ф-та ХГУн-та, Харьков, 1962, 33-34, 147.
34. Ставицкая Л. И.—В сб.: Матер. симпоз. по основным пробл. возраст. физиол. и биохим., Харьков, 1965, 151.
35. Ставицкая Л. И.—Журн. эвол. биохим. и физиол., 1966, 2, 3, 266.
36. Шевцова М. Я.—Реферат информ. о законченных научно-исслед. работах в вузах УССР. Биология, 1970, 4, 4.
37. Berg B., Simms H.—J. Nutrition, 1960, 71, 255.
38. Berg B., Simms H.—J. Nutrition, 1961, 74, 1, 23.
39. Bjorksten J.—J. Amer. geriatr. soc., 1962, 10, 125.
40. Carr C., King J.—Feder. Proc., 1949, 8, 22.
41. Chvapil M., Hruza Z.—J. Gerontologia, 1959, 3, 5, 241.
42. Curtis H.—Biological Mechanisms of Aging, Springfield, 1966.

43. Everitt A.—J. Gerontol., 1959, 14, 415.
44. Gross J., Bourne G.—Structural Aspects of Aging, London, Pitman Medical, 1962.
45. Ingle L.—Science, 1933, 78, 511.
46. Holecova E., Fabry P., Poupa O.—Physiol. Bohemoslov., 1959, 8, 15.
47. Hruza Z., Farby P.—J. gerontologia, 1957, 1, 279.
48. Mac Arthur J., Baillie W.—J. exp. Zool., 1929, 53, 221.
49. McCay C., Maynard L.—J. Nutrition, 1939, 18, 1.
50. McCay C., Maynard L.—J. Nutrition, 1941, 21, 45.
51. McCay C., Pope F., Lunsford W.—Bull. N. Y. Acad. Med., 1956, 32, 91.
52. Osborne T., Mendel L.—J. biol. chem., 1914, 18, 95.
53. Osborne T., Mendel L.—J. biol. chem., 1916, 23, 439.
54. Rose M.—Fed. Proc., 1959, 18, 4, 1190.
55. Steinach E.—Neubelebungs der Alternden Pubertätsdrüse. Berlin, 1920.

Надійшла до редакції
10.XII 1971 р.

BIOCHEMISM AND ENDOCRINOUS SPECTRUM OF ORGANISM IN THE EXPERIMENTAL LIFE PROLONGATION OF LABORATORY ANIMALS

V. N. Nikitin

*Department of Human and Animal Physiology and Department of Age Physiology
and Biochemistry, Institute of Biology of the Kharkov University*

Summary

Improvement in a qualitative composition of protoplasm and its synthesizing system in the direction of their enrichment with nucleic acids and relative depletion with lipids, a change in the nuclear apparatus (deceleration of age decrease in RNA and increase in DNA and histonic proteins), and increase in the activity of a whole number of enzymes and bioenergetics of cells were found in laboratory animals (albino rats) with prolonged life. This resulted in the improvement of protoplasm self-renewal of full value in preservation of a high level of metabolic processes in old age, in a definite "restraining" of aging processes in an organism. This was evidenced by an increase in the ability to growth synthesis, by an improvement in quality of functional synthesis in the liver, preservation to extreme old age of a younger composition of blood serum proteins, connective tissue, and cyto- and histostructure of a number of organs shifted toward a younger age found in the animals under experiment.

Shifts in the endocrinous organism situation characteristic of the state of very prolonged but moderate tension which (shifts) manifested however some singularities that are not peculiar to classical stress are superposed on changes taking place in peripheral tissues. These peculiar shifts in the Hormonal formula of the experimental animals with sharply expressed hypophysial-adrenal system activation, much weaker activation of the pancreas insular apparatus and inhibition in young and mature ages of the hypophyseothyroid system (which is activated in old age) may be of a considerable significance for prolongation of life of laboratory animals achieved in the experiments.

ФУНКЦІЇ КЛ

За образним і трьох потоків — по Дійсно, на шляху гії в клітині, регул життєвих явищ як ричного та індивід що належне уявлен вання конкретних гічних явищ. Істот новленні зв'язку м тури і функції жи суті старіння. Суча нюється в процесі ного — чому наста те, що необхідне в яльності — від мол ще далеко не завж нів біологічної орг перебігу старіння і старіння й має пол еволюцією біосинте

Справа в тому ка є первинними м пер майже всі. Н вони є результатом ного апарата, пов' дикалів та з темп при всій різномані існування різних с манна даному вид і функції, певна ві результат первинно го порушення гене тичність вікових з життя в межах тог ни створюють «ура апарата, які різно зація цих майбутн лою історією работ

Неясні ще й к Кілька років тому якою первинні зру