

Д. А. Толстун

Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

## ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У МЫШЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

В круглосуточных наблюдениях за 12 взрослыми (8–10 мес) и 12 старыми (20–22 мес) самками мышей линии *FVB/cg* изучены циркадные ритмы (ЦР) основных параметров энергетического гомеостаза: энергетического баланса (ЭБ), потребления пищи (ПП) и воды (ПВ), скорости потребления кислорода ( $V_{O_2}$ ) и выделения углекислого газа ( $V_{CO_2}$ ), спонтанной двигательной активности (СДА). ЭБ, который определяли, как разницу между полученными и потраченными калориями, был положительным к полуночи (21–24 ч) и отрицательным в утренние часы (6–9 ч). ЦР ЭБ и его составляющие характеризуются одновременным повышением значений показателей расхода и особенно прихода энергии сразу после наступления темноты. Более 3/4 потребленной пищи соответствовало периоду между 18–24 ч, когда ПП превосходило среднесуточный уровень в 3–4 раза, прирост  $V_{O_2}$  и  $V_{CO_2}$  при этом не превышал 30–50%. Из-за таких непропорциональных сдвигов прихода и расхода энергии ЭБ проявлял положительную корреляцию, как с ПП ( $P < 0,001$ ) и ПВ ( $P < 0,001$ ), так и с изученными переменными расхода энергии ( $V_{O_2}$ ,  $V_{CO_2}$  и СДА) у взрослых и старых мышей. Однако у старых мышей пик ЭБ приходился на более позднее время, что соответствует небольшой задержке ЦР пищевого поведения и двигательной активности старых животных.

**Ключевые слова:** старение, циркадный ритм, энергетический баланс, потребление пищи,  $V_{O_2}$  и  $V_{CO_2}$ , двигательная активность.

Известно, что уровень метаболизма является одним из наиболее информативных количественных параметров, который в той или иной степени полноты характеризует практически все аспекты функционирования организма, включая особенности его жизнеспособности, старения, развития метаболических нарушений, сопутствующей патологии и др. [1, 4, 5]. В свою очередь, уровень метаболизма определяется состоянием энерге-

тического гомеостата, который представляет собой совокупность структур, обеспечивающих равенство между приходом и расходом энергии, необходимой для метаболических процессов и выполнения внешней работы [2]. В лабораторных условиях содержания животных доля энергии, затрачиваемой для выполнения внешней работы, невелика, и обычно ею можно пренебречь или заменить оценкой двигательной активности. Поэтому в первом приближении энергетический баланс (ЭБ) определяется как разница между энергией потребляемой пищи (ПП) и энергией, выделяемой в ходе окислительных процессов. При положительном ЭБ избыточная часть энергии откладывается в виде жировых запасов, а при отрицательном — напротив, недостающая часть энергии восполняется за счет распада жиров. Таким образом, для оценки энергетического гомеостаза достаточно проследить за круглосуточными (циркадными) изменениями ПП, скорости потребления кислорода ( $V_{O_2}$ ) и массы тела, что и явилось основной задачей настоящей работы.

Циркадные ритмы (ЦР) являются едва ли не самым древним механизмом адаптации к циклически изменяющимся условиям окружающей среды, в том числе вызванными изменениями доступности пищи. Такие ритмы свойственны представителям всех таксономических групп независимо от траектории их эволюционного развития — от одноклеточных до человека [24]. Режим осцилляции ЦР млекопитающих поддерживается регуляторными сетями, тесно связанными с помощью многочисленных положительных и отрицательных обратных связей с главными внутренними часами (*master circadian clock*), которые расположены в супрахиазматических ядрах (СХЯ) переднего гипоталамуса. Необходимость существования таких часов продиктована тем, что ЦР работают не только на уровне целостного организма и гомеостатических систем, но и отдельных органов и клеток, что, кстати, подтверждается сохранностью ЦР в культурах клеток [3, 10]. Наличие множества циркадных часов различной локализации и субординации создает угрозу их диссонанса, для предотвращения чего СХЯ посылают регулярные нейрогуморальные сигналы координации [14]. При этом главные часы сами нуждаются в постоянной корректировке, согласуясь с астрономическим временем, что, очевидно, осуществляется в основном с помощью нервной импульсации, идущей из клеток сетчатки глаз в гипоталамус через ретиносупрахиазматический тракт [6, 9, 17]. Следующий по важности канал коррекции ЦР, по-видимому, имеет более прямое отношение к синхронизации обменных процессов и осуществляется с помощью сигналов, идущих от желудочно-кишечного тракта [13]. Следовательно, в энергетическом гомеостате сочетаются функции одновременно объекта регуляции и механизма коррекции главных циркадных часов [20].

Как это ни парадоксально, молекулярно-генетические основы столь распространенного феномена были открыты лишь сравнительно недавно. В 1971 г. это было сделано на дрозофилах, мутантных по гену *Period*, у которых были нарушены ритмы вылупления и локомоторной активности [7]. Понадобилось более 20 лет, чтобы существование аналогичного механизма было установлено у мышей, мутантных по гену

*Clock* и также отличавшихся нарушенным ритмом двигательной активности [21]. К настоящему времени открыты более десяти ключевых генов ЦР, среди которых наиболее известными и функционально важными считаются *Bmal1*, *Clock*, *Period1*, *Period2*, *Period3*, *Cry1*, *Cry2*, *Dec1*, *Dec2*, *ROR $\alpha$* , *Timeless*, *CK1 $\delta$* , *CK1 $\epsilon$*  и др. Их объединяет то, что все они кодируют эволюционно высококонсервативные транскрипционные факторы, которые содержат домены типа *HLH* (*helix-loop-helix*), с помощью которых они связываются с энхансерными сайтами регуляторных последовательностей ДНК и изменяют экспрессию большой группы нижестоящих генов [23]. Очевидно, для большей надежности регуляции большинство белков ключевых генов ЦР активны только в состоянии гетеродимеров, поэтому они дополнительно имеют *PAS*-домены, необходимые для димеризации [18, 19]. Положительные связи ЦР СХЯ с периферийными структурами осуществляются в основном с помощью белков *BALM1*, *Clock*, *NPAS2* и их гетеродимеров. Отрицательные же обратные связи находятся под преимущественным контролем белков *Per* и *Cyr*, гетеродимеры которых транспортируются в ядро и ингибируют активирующий эффект гетеродимеров *BALM1/Clock* и *BMAL1/NPAS2*, тем самым подавляя экспрессию большой группы генов, включая транскрипцию собственных генов. Все мРНК и белки ключевых генов ЦР подвергаются интенсивным посттранскрипционным и посттрансляционным модификациям, которые, очевидно, расширяют специфичность и диапазон регуляции. Продукты транскрипции ключевых генов ЦР транспортируются из супрахиазматических ядер и накапливаются практически во всех периферических органах, обычно опережая пик работы подчиненных периферических генов на 3–9 часов [6, 8, 11, 22].

С практической точки зрения важно то, что системы, обеспечивающие суточные осцилляции, генетически запрограммированы и одновременно поддаются фармакологической и средовой коррекции вплоть до полной смены фазы [15]. У дрозофил, например, ЦР развития сохраняется даже после 700 поколений размножения в постоянной темноте или свете, а также при других аномальных режимах светового дня, в частности с циклами 20 ч и 28 ч [12]. Фармакологическое же вмешательство в ЦР, например с помощью мелатонина, становится распространенным явлением и считается оправданным не только при соответствующих заболеваниях, но и при ставших рутинными трансмеридианных полетах. Кстати, гибкость ЦР подтверждается тем, что спустя несколько суток после смены часового пояса ЦР в большинстве случаев успевают перестроиться и приспособиться к новым условиям [16, 25].

Несмотря на важность проблемы, суточные изменения энергетического гомеостаза при старении до сих пор остаются недостаточно исследованными, что и определило цель настоящей работы — изучить ЦР ЭБ у лабораторных мышей разного возраста.

**Материал и методы.** Исследования проведены на 12 взрослых (8–10 мес) и 12 старых (20–22 мес) самках мышей линии *FVB/cg*. Подопытные животные содержались в виварии ГУ "Институт геронтологии им.

Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины" при естественном режиме освещения и неограниченном доступе к воде и пище (комбикорм для лабораторных животных). ЦР оценивали с помощью круглосуточного определения исследуемых параметров. Пробы брали через каждые три часа (в 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18 и 21 часов) в течение 3 суток подряд. Освещенность комнаты, в которой содержались животные, составляла 300–400 люкс в дневное время и 1–5 люкс в ночное время. По понятным причинам все экспериментальные манипуляции проводились при возможно низком уровне шума.

ЦР газообмена оценивали по скорости потребления кислорода ( $V_{O_2}$ ) и продукции углекислого газа ( $V_{CO_2}$ ). Клетки с мышами находились в пластиковых емкостях объемом 23 л. С периодичностью 3 часа емкости плотно закрывались крышками на 45 минут. Через каждые 15 минут из них брали пробы воздуха (50–60 мл) для определения содержания  $O_2$  и  $CO_2$  с помощью газоанализатора фирмы *Gerb.Minnhardt* (Нидерланды).  $V_{O_2}$  и  $V_{CO_2}$  выражали в мл из расчета на 1 грамм массы тела за 1 час ( $мл \cdot ч^{-1} \cdot г^{-1}$ ).

Одновременно с замерами газообмена определяли общее количество ПП и потребленной воды (ПВ) с помощью взвешивания соответствующих съемных емкостей на электронных весах (точность 0,1 г). ПП и ПВ выражали в % массы тела из расчета на 1 ч. При этом фиксировалось также число спящих и активно двигающихся животных для оценки спонтанной двигательной активности (СДА, в % общего числа мышей).

ЭБ вычисляли по разнице калорий, поступивших с пищей и израсходованных в ходе окислительных процессов, согласно формуле

$$ЭБ = (k_1 \cdot m_k - k_2 \cdot V_{O_2}) / m_t \cdot t,$$

где  $m_k$  — масса съеденного комбикорма (г),  $V_{O_2}$  — скорость потребления кислорода ( $мл \cdot г^{-1} \cdot ч^{-1}$ ),  $k_1$  — калорийность пищи (согласно сертификату качества, 3220 кал/г);  $k_2$  — калорический эквивалент кислорода (4,92 кал/мл  $O_2$ );  $m_t$  — масса тела мышей (г),  $t$  — промежуток между замерами (ч).

Статистическую значимость влияния факторов ЦР оценивали с помощью дисперсионного анализа (*ANOVA*) с указанием границ 95 % достоверности, что позволяет при необходимости визуально легко оценить различия между любыми двумя точками. Степень коррелятивности между изучаемыми переменными оценивали с помощью параметрического (Пирсона) и непараметрического (Спирмана) коэффициентов корреляции. Так как статистические выводы, следующие из таких оценок, были практически идентичными, то в работе представлены данные только параметрического анализа.

**Результаты и их обсуждение.** Среднее значение и стандартное отклонение ( $x \pm SD$ ) основных физиологических показателей и поведенческих переменных у взрослых и старых самок линии *FVB* в течение 24 ч указаны в таблице.

**Значения основных физиологических показателей и поведенческих переменных  
у взрослых и старых самок линии FVBcg,  $M \pm m$**

Показатель	Взрослые	Старые
Масса тела, г	19,5 ± 3,8	23,3 ± 4,9
Бодрствующие, %	27,1 ± 17,1	30,4 ± 16,7
СДА, %	15,0 ± 13,1	16,9 ± 18,5
Потребление пищи, %	0,72 ± 0,46	0,70 ± 0,38
Потребление воды, %	0,70 ± 0,41	0,70 ± 0,38
$V_{O_2}$ , мл·ч <sup>-1</sup> ·г <sup>-1</sup>	4,5 ± 1,2	4,4 ± 1,0
$V_{CO_2}$ , мл·ч <sup>-1</sup> ·г <sup>-1</sup>	3,9 ± 1,0	3,7 ± 0,9

Как видно из таблицы, по основным морфо-физиологическим, а также поведенческим параметрам взрослые и старые животные имеют достаточно схожие характеристики, а основное отличие, являющееся возрастным, состоит в большей массе тела у старых мышей.

При анализе скорости газообмена установлено, что она у мышей подвергается существенным суточным изменениям (рис. 1).

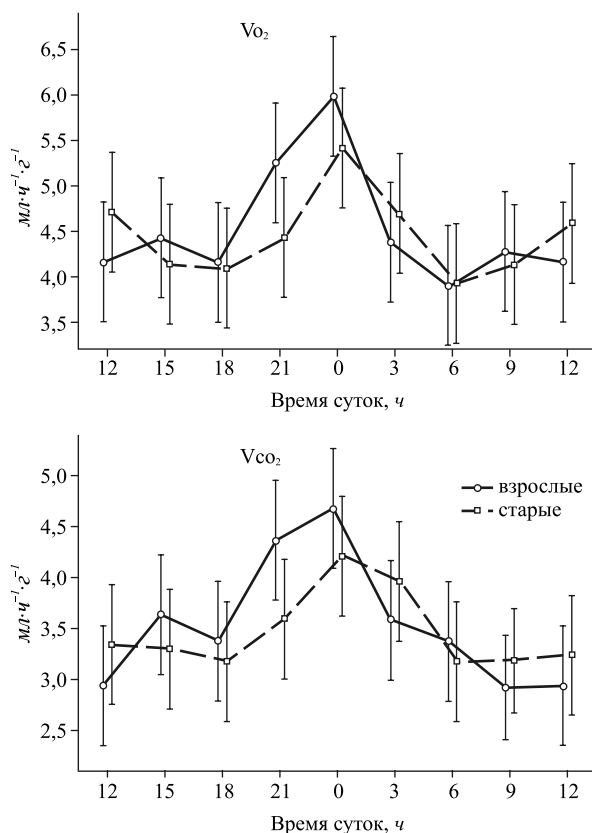


Рис. 1. Суточные изменения  $V_{O_2}$  и  $V_{CO_2}$  у мышей разного возраста.

При этом максимальное значение (акрофаза)  $V_{O_2}$  и  $V_{CO_2}$  наступает в полночь. Это представляется закономерным, учитывая то, что мыши относятся к животным с ночным образом активной жизни. Что касается периода минимальных значений (диафазы), то она не была отчетливо обозначена. Диафаза газообмена у мышей, скорее, соответствовала светлой части дня в целом (9–18 часов). При этом отношения максимальных и минимальных величин достигали 208 % для  $V_{O_2}$  и 167 % для  $V_{CO_2}$ . В обоих случаях различия между акрофазой и диафазой были статистически значимы ( $P < 0,008$  для  $V_{O_2}$  и  $P < 0,004$  для  $V_{CO_2}$ ). Анализ влияния циркадных факторов в целом на уровень газообмена с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) также указывает на примерно одинаковый по силе и высокодостоверный эффект циркадных факторов ( $F_{ц} = 9,4$ ;  $P < 0,001$  и  $F_{ц} = 5,2$ ;  $P < 0,001$  для  $V_{O_2}$  и  $V_{CO_2}$ , соответственно) (см. рис. 1).

В противоположность этому возрастны факторы или факторы, ассоциированные с возрастом и ЦР, для  $V_{O_2}$  ( $F_{в} = 0,2$ ;  $P > 0,7$  и  $F_{цв} = 0,9$ ;  $P > 0,5$ ) или  $V_{CO_2}$  ( $F_{в} = 0,3$ ;  $P > 0,6$  и  $F_{цв} = 1,0$ ;  $P > 0,4$ ) были далеки от статистически достоверных. Амплитуда ЦР  $V_{O_2}$  и  $V_{CO_2}$  очень близка и существенно не отличалась ( $P > 0,6$ ) ни у взрослых, ни у старых мышей (см. рис. 1).

ПП и ПВ у мышей имели практически идентичную и аналогичную с газообменом суточную динамику с той лишь разницей, что акрофаза наступала несколько раньше (рис. 2).

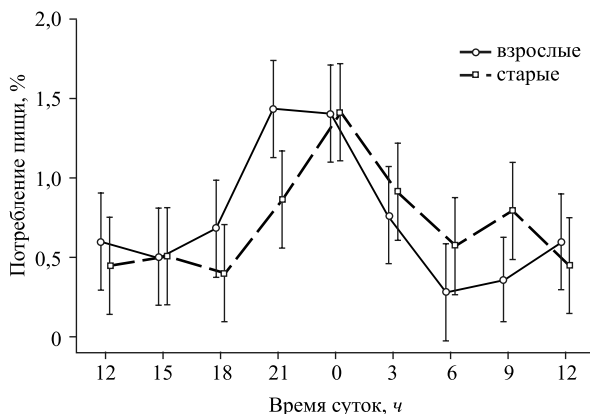


Рис. 2. Суточные изменения ПП у мышей разного возраста.

Так, для ПП отмечены высокодостоверные циркадные факторы ( $F_{ц} = 10,4$ ;  $P < 0,001$ ). Эффект возрастного фактора ( $F_{в} = 0,2$ ;  $P > 0,7$ ) или комбинированное действие факторов возраста и ЦР были недостоверными ( $F_{цв} = 2,1$ ;  $P < 0,06$ ).

Судя по результатам дисперсионного анализа, циркадные изменения ПП и ПВ высокодостоверны (соответственно,  $P < 0,001$  и  $P < 0,005$ ) у обеих групп животных. Здесь обращает на себя внимание то, что в отличие от  $V_{O_2}$  и  $V_{CO_2}$ , акрофаза и диафаза поступления пищи и воды

отчетливо обозначены. Максимум ПП и ПВ соответствует периоду сразу после наступления темноты (21–24 ч), а минимум — после наступления светлой части дня (6–9 ч). Для ПП и ПВ характерны более существенные отличия между акрофазой и диафазой, чем это было для газообмена. Так, отношение максимальных и минимальных значений доходило до 540 % для ПП ( $P < 0,002$ ) и 480 % для ПВ ( $P < 0,01$ ) у взрослых животных. Уместно подчеркнуть, что примерно с ПП приходится в относительно короткий период между 18–24 ч. В это время ПП превосходит среднесуточный уровень в 3–4 раза (см. рис. 2). Характерно это как для взрослых, так и для старых животных. Усиление расхода энергии, косвенно определяемое по потреблению  $O_2$  и продукции  $CO_2$ , при этом не превосходит 50 % (см. рис. 1).

Данные о суточных изменениях ЭБ, который определяли по разности прихода (ПП) и расхода энергии ( $Vo_2$ ), представлены на рис. 3.

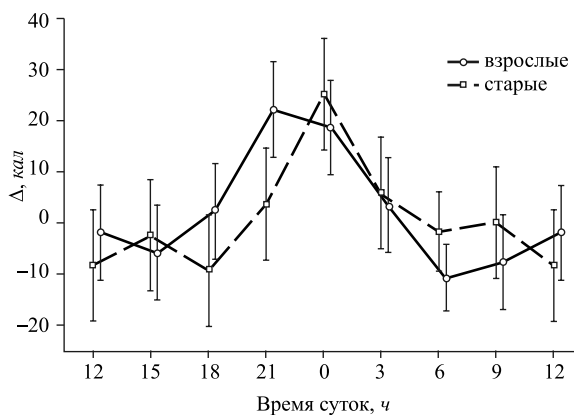


Рис. 3. Суточные изменения ЭБ у мышей разного возраста.

Из приведенного графика следует, что суточный ритм ЭБ выражается в чередовании периодов положительного и отрицательного баланса ( $P < 0,001$ ). Максимум ЭБ приходится у взрослых животных к 21 часам, а минимум — к 6 часам утра. У старых животных пик ЭБ наступает к 0 часов, а минимум — ровно к 12 часам дня. Достоверный положительный баланс ( $ЭБ > 0$ ) наблюдается только в период 21–24 ч, а достоверно отрицательный баланс ( $ЭБ < 0$ ) — в 6–9 ч утра. В остальные часы суток приход и расход энергии достоверно не различаются.

В течение исследуемого периода среднесуточный ЭБ был положительным и соответствовал  $37,7 \text{ ккал} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{сут}^{-1}$  у взрослых мышей. Допуская, что вся избыточная энергия была использована для отложения жира, калорийность которого составляет 9 ккал/г, масса тела мышей должна была расти со скоростью 0,42 % за сутки. Данные прироста массы тела, полученные в результате реальных взвешиваний, указывали на несколько большие значения (0,51 %/сут), что, впрочем, находится в пределах допустимых ошибок измерений.

Данные о ЦР СДА приведены на рис. 4.

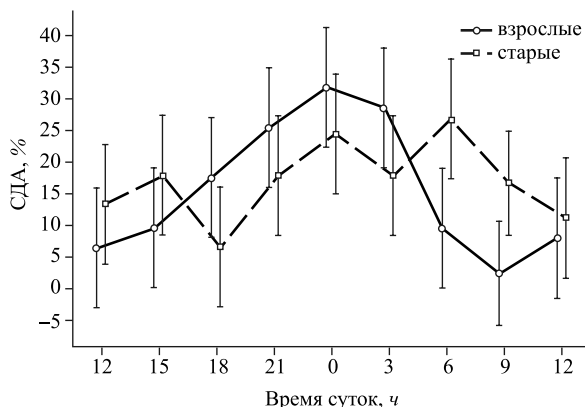


Рис. 4. Суточные изменения СДА у мышей разного возраста.

Видно, что суточная динамика СДА во многом аналогична динамике ЭБ. В обоих случаях наблюдается очевидный рост после наступления темноты, достижение пиковых значений ближе к полуночи и последующее снижение в светлое время дня.

Анализ полученного материала с помощью коэффициентов парной корреляции Пирсона указывает на существование положительной и высокодостоверной корреляции между ЭБ и ПП ( $r = 0,976$ ;  $P < 0,001$ ), а также ЭБ и ПВ ( $r = 0,857$ ;  $P < 0,001$ ) для взрослых. Для старых животных выявлена подобная корреляция.

Существование положительной корреляции ЭБ одновременно с переменными, характеризующими приход и расход энергии, представляется неожиданным. Очевидно, это один из тех случаев, когда корреляция формальная и не отражает истинную суть явления. В самом деле, если существование положительной корреляции между ЭБ и ПП (приходом энергии) следовало ожидать по определению ЭБ, то из этих же соображений корреляции между ЭБ и скоростью газообмена или СДА (расходом энергии), очевидно, должны были быть отрицательными. Причина такого противоречия, видимо, кроется в том, что сразу после наступления темноты приход энергии (более 3/4 суточной нормы) во много раз превосходит расходы. Поэтому роль усиления газообмена, которое могло привести к снижению ЭБ и к отрицательной корреляции, перекрывается неадекватно высоким уровнем ПП.

Известно, что использование частных коэффициентов корреляции (вместо парных) является информативным приемом для изучения истинной природы связи в тех случаях, когда есть основания полагать, что коррелятивная зависимость между двумя переменными искажена третьим доминирующим фактором. Действительно, анализ с помощью частных коэффициентов корреляции показал, что без участия факторов, связанных с ПП, корреляции между ЭБ и  $V_{CO_2}$  ( $r = -0,48$ ;  $P < 0,02$ ) или  $V_{O_2}$  ( $r = -0,53$ ;



$P < 0,01$ ) отрицательные. Следует также отметить, что если из расчетов парных коэффициентов корреляции исключить данные, соответствующие сравнительно короткому периоду аномально высокого ПП (21 ч и 24 ч), то зависимости между ЭБ и газообменом также становятся отрицательными (данные не представлены).

Такие же соображения могут объяснить, почему между суточными изменениями ЭБ и СДА обнаружена парадоксальная положительная корреляция ( $r = 0,455$ ;  $P < 0,02$  для взрослых и  $r = 0,395$ ;  $P < 0,03$  для старых), хотя, казалось, здесь следовало ожидать существование отрицательной корреляции. И в этом случае исключение из расчетов данных, соответствующих пику ПП, приводит к не только количественному, но и качественному изменению корреляции между ЭБ и СДА с положительной на отрицательную ( $r = -0,200$ ;  $P < 0,067$ ).

Таким образом, энергетический гомеостазис мышей подвергается существенным циркадным изменениям. Суточные изменения прихода (ПП) и расхода ( $V_{O_2}$ ) энергии отличаются заметным приростом сразу после наступления темноты и падением в утренние часы, в результате чего ЭБ характеризуется чередованием периодов положительного и отрицательного баланса. Причем рост ПП в течение сравнительно короткого периода сразу после наступления темноты существенно превышает увеличение затрат за счет усиления окислительных процессов и СДА, в результате чего ЭБ положительно коррелирует не только с ПП и ПВ, но и с затратными параметрами, что не следовало ожидать по определению ЭБ. Использование частных коэффициентов корреляции вместо коэффициента парной корреляции (Пирсона) позволяет раскрыть формальный характер парной корреляции и получить результаты, которые корректнее отражают суть взаимоотношений между ЦР изучаемых переменных прихода и расхода энергии и ЭБ, в целом.

### Список использованной литературы

1. *Cajochen C., Munch M., Knoblauch V. et al.* Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep // *Chronobiol. Int.* — 2006. — **23**. — P. 461–474.
2. *Challet E.* Interactions between light, mealtime and calorie restriction to control daily timing in mammals // *J. Comp. Physiol. B.* — 2010. — **180**, № 5. — P. 631–644.
3. *Devos J., Weselake S. V., Wevrick R.* Magel, a Prader-Willi syndrome candidate gene, modulates the activities of circadian rhythm proteins in cultured cells // *J. Circadian Rhythms.* — 2011. — **9**, № 1. — P. 12.
4. *Frolkis V. V., Muradian K. K.* Life span prolongation. — Boca Raton: CRC Press, 1991. — 425 p.
5. *Froy O.* Circadian rhythms, aging, and life span // *Physiol.* — 2011. — **26**. — P. 225–235.
6. *Gekakis N., Staknis D., Nguyen H.* Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism // *Science.* — 1998. — **280**, № 5369. — P. 1564–1569.
7. *Konopka R. J., Benzer S.* Clock mutants of *Drosophila melanogaster* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1971. — **68**, № 9. — P. 2112–2116.
8. *Kume K., Zylka M. J., Sriram S. et al.* mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop // *Cell.* — 1999. — **98**, № 2. — P. 193–205.

9. Moore R. Y., Eicher V. B. Loss of circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesion in the rat // *Brain Res.* — 1972. — **42**. — P. 201–206.
10. Li H., Satinoff E. Fetal tissue containing suprachiasmatic nucleus restores multiple circadian rhythms in old rats // *Am. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* — 1998. — **275**. — P. 1735–1744.
11. Lowrey P. L., Takahashi J. S. Genetics of the mammalian circadian system: Photic entrainment, circadian pacemaker mechanisms, and posttranslational regulation // *Annu. Rev. Genet.* — 2000. — **34**. — P. 533–562.
12. Paranjpe D. A., Anitha D., Kumar S. et al. Entrainment of eclosion rhythm in *Drosophila melanogaster* populations reared for more than 700 generations in constant light environment // *Chronobiol. Int.*— 2003. — **20**. — P. 977–987.
13. Pezdek P., Mohawk J. A., Wang L. A. Glucocorticoids as entraining signals for peripheral circadian oscillators // *Endocrinology.*— 2012. — **153**, № 10. — P. 4775–4783.
14. Piccione G., Giudice E., Fazio F. et al. The daily rhythm of body temperature, heart and respiratory rate in newborn dogs // *J. Comp. Physiol. B.*— 2010. — **180**. — P. 895–904.
15. Ralph M. R., Foster R. G., Davis P. C. et al. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period // *Science.* — 1990. — **247**. — P. 975–978.
16. Revell V. L., Eastman C. I. How to trick mother nature into letting you fly around or stay up all night // *J. Biol. Rhythms.*— 2005. — **20**, № 4. — P. 353–365.
17. Sengupta A., Baba K., Mazzoni F. et al. Localization of melatonin receptor 1 in mouse retina and its role in the circadian regulation of the electroretinogram and dopamine levels // *PLoS One.* — 2011. — **6**. — P. 244–248.
18. Swanson S. T., Foster D. W., McGarry J. D. Roles of the N- and C-terminal domains of carnitine palmitoyltransferase I isoforms in malonyl-CoA sensitivity of the enzymes: insights from expression of chimaeric proteins and mutation of conserved histidine residues // *Biochem. J.* — 1998. — **335**, № 3. — P. 513–519.
19. Taylor B. L., Zhulin I. B. PAS domains: internal sensors of oxygen, redox potential, and light // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* — 1999. — **63**, № 2. — P. 479–506.
20. Tosini G., Pozdeyev N. V., Sakamoto K. et al. The circadian clock system in mammalian retina // *BioEssays.* — 2008. — **30**. — P. 624–633.
21. Vitaterna M. H., King D. P., Chang A. M. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior // *Science.* — 1994. — **264**, № 5159. — P. 719–725.
22. Vitaterna M. H., Selby C. P., Todo T. et al. Differential regulation of mammalian period genes and circadian rhythmicity by cryptochromes 1 and 2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — **96**, № 21. — 12114–12119.
23. Wyse C. A., Coogan A. N. Impact of aging on diurnal expression patterns of CLOCK and BMAL1 in the mouse brain // *Brain Res.* — 2010. — **14**. — P. 21–31.
24. Wyse C. A., Coogan N., Selman C. et al. Association between mammalian lifespan and circadian free-running period: the circadian resonance hypothesis revisited // *Biol. Lett.* — 2010. — **6**. — P. 696–698.
25. Zhou Q. P., Jung L., Richards K. C. The management of sleep and circadian disturbance in patients with dementia // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2012. — **12**. — P. 193–204.

Поступила 11.03.2016

## ЦИРКАДНІ РИТМИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ У МИШЕЙ РІЗНОГО ВІКУ

Д. А. Толстун

Державна установа "Інститут геронтології  
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

У цілодобових спостереженнях за 12 дорослими (8–10 міс) і 12 старими (20–22 міс) самками мишей лінії FVB/cg вивчені циркадні ритми (ЦР) основних параметрів енергетичного гомеостазу: енергетичного балансу (ЕБ), споживання їжі (СІ) і води (СВ), швидкості споживання кисню ( $V_{O_2}$ ) і виділення вуглекислого газу ( $V_{CO_2}$ ), спонтанної рухової активності (СРА). ЕБ, який визначали як різницю між отриманими і витраченими калоріями, був позитивним до півночі (21–24 год) і негативним в ранкові години (6–9 год). ЦР ЕБ та його складові характеризуються одночасним підвищенням значень показників витрат і особливо приходу енергії відразу після настання темряви. Понад с спожитої їжі відповідали періоду між 18–24 год, коли ПП перевершувало середньодобовий рівень в 3–4 рази, приріст  $V_{O_2}$  і  $V_{CO_2}$  при цьому не перевищував 30–50 %. Через такі непропорційні зрушення приходу і витрати енергії, ЕБ виявляв позитивну кореляцію, як з СІ ( $P < 0,001$ ) і СВ ( $P < 0,001$ ), так і з вивченими змінними витрати енергії ( $V_{O_2}$ ,  $V_{CO_2}$  і СРА) у дорослих, і старих мишей. Однак у старих мишей пік ЕБ припадав на пізній час, що відповідає затримці ЦР харчової поведінки і рухової активності старих тварин.

## CIRCADIAN RHYTHMS OF THE ENERGY HOMEOSTASIS IN MICE OF DIFFERENT AGES

D. A. Tolstun

State institution " D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Circadian rhythms of the main variables of energy homeostasis, namely, energy balance (EB), rates of  $O_2$  consumption ( $V_{O_2}$ ) and  $CO_2$  production ( $V_{CO_2}$ ), as well as food and water consumption and spontaneous motor activity (SMA) have been studied in around-clock experiments performed on adult female FVB/cg mice. Significant circadian alterations have been found, primarily expressed in elevated midnight rates of both energy expenditure ( $V_{O_2}$ ,  $V_{CO_2}$  and SMA) and especially intake (3–4 fold increase of the food consumption rate). Statistically significant positive EB was found immediately after onset of the dark (21–24 h), whereas negative EB was observed with onset of the daylight (6–9 h). EB demonstrated highly significant positive correlations with food ( $P < 10^{-16}$ ) and water consumption ( $P < 10^{-8}$ ). Surprisingly, positive pair-wise correlations were found between EB and energy expenditure variables ( $V_{O_2}$  and  $V_{CO_2}$ ) and SMA, as well. However, the latter relations became negative when analyses with more relevant partial correlations were applied.

### Сведения об авторе

Д. А. Толстун — н.с. лаборатории физиологии (blaick.arm@gmail.com)