

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОДУЛЯЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПРОДУКЦИИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЖИВОТНЫХ

В. И. Падалко, В. Н. Дзюба, Е. В. Козлова, А. А. Шерemet

НИИ биологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина

Одна из популярных в настоящее время теорий старения — “митохондриальная свободнорадикальная теория старения” — предполагает, что митохондрии являются важным компонентом в системе “управления” старением.

Очевидно, что оптимальным способом проверки этой теории является специфическое уменьшение митохондриального производства свободных радикалов при неизменных других физиологических параметрах органелл.

На практике уменьшить генерацию активных форм кислорода (АФК) в митохондриях можно двумя путями. Одним из них является использование высокоспецифичных антиоксидантов, работающих непосредственно в митохондриях (например, проникающих катионов или таких антиоксидантов, как SkQ1 и MitoQ). Однако возможен альтернативный подход к модулированию функций митохондрий с целью уменьшить производство АФК при сохранении адекватной выработки АТФ — “мягкое” митохондриальное разобщение.

Это явление может быть вызвано либо экзогенными химическими протонифорами, такими как “классический” протонифор 2,4-динитрофенол (DNP), либо путем активации эндогенных путей разобщения с участием семейства разобщающих белков (UCPs).

Однако важно иметь в виду, что белки-разобщители млекопитающих являются тканеспецифичными и недостаточно активными, а эффективные фармакологические агонисты этих белков у млекопитающих неизвестны.

В нашей лаборатории установлено, что длительное внесение *per os* DNP приводило к достоверному увеличению средней продолжительности жизни мух дрозофил и крыс линии Вистар. Интересен тот факт, что увеличение продолжительности жизни в группе, получавшей DNP, существенно не зависело от уровня организации биологической модели, так как плодовые мушки и крысы демонстрировали сходные величины изменения этого показателя (20–25 %).

Анализ результатов наших экспериментов свидетельствует о том, что при использованной в работе постановке опыта наблюдается существенное снижение уровня свободных радикалов, высвобождающихся при функционировании митохондриальной дыхательной цепи, которое, в свою очередь, может приводить к менее выраженному оксидантному стрессу при увеличении возраста насекомых.

В целом, результаты работы показывают, что скорость старения и продолжительность жизни животных могут быть модифицированы с помощью “мягкого” разобщения митохондрий.

Очевидно, что из-за высокой токсичности DNP и других разобщителей сами они не могут быть применены в практической гериатрии, но их малотоксичные аналоги с контролируемым “мягким” действием либо агонисты, влияющие на естественные пути разобщения (USPs), перспективны для разработки средств контроля редокс-состояния тканей и продолжительности жизни животных.

КОРЕКЦІЯ РАДІОІНДУКОВАНИХ ПОРУШЕНЬ СУДИННОГО ТОНУСУ У ДОРОСЛИХ І СТАРИХ ЩУРІВ

О. В. Паршиков, Є. М. Горбань

ДУ “Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України”, Київ

Порушення регуляції судинного тонузу посідають провідне місце серед віддалених наслідків впливу іонізуючого випромінювання і асоціюються з розвитком патологічних станів серцево-судинної системи.

Мета — дослідити можливість попередження негативних наслідків одноразового рентгенівського опромінювання (R-опромінювання) в сублетальних дозах на реактивність судин щурів різного віку.

Матеріали і методи. Досліди проведені на дорослих (7–8 міс) і старих (24–26 міс) щурах-самцях. Опромінювання здійснювали за допомогою рентгенапарата “РУМ-17” в дозах 5 і 7 Гр. Для попередження радіоіндукованих порушень судинної регуляції застосовували курсове введення фармакологічного засобу (Кораргін), біологічно активної добавки (БАД) Цигалан (протягом 30 діб до або після опромінювання), а також гіпоксичного впливу (інтервальне гіпоксичне тренування — ІГТ), яке передбачало дихання повітряною сумішшю 10–12 % CO₂ по 2 год щоденно перед опромінюванням протягом

2 або 4 тиж. Досліджено реактивність ізольованих судин (фрагменти торакальної аорти, мезентеріальної артерії), а також широкий спектр показників системи вільнорадикального окиснення, системи оксиду азоту, регуляції рівня глюкози.

Результати. Одноразове R-опромінення в сублетальних дозах спричиняє порушення судинної реактивності, які позначаються на здатності судин (резистивного і м'язового типів) здійснювати ендотелій-залежні і ендотелій-незалежні реакції, а також значно змінювати регуляцію судинного тонуусу під впливом інсуліну, що, вірогідно, відображає розвиток інсулінової резистентності як одного з основних патологічних наслідків пострадіаційного ураження організму. Курсове застосування препарату Кораргін та ІГТ перед опроміненням запобігає розвитку проявів порушень судинної регуляції. БАД Циганан є ефективним засобом для попередження пострадіаційних порушень судинної регуляції у випадку курсового застосування після опромінення. Проаналізовані вікові особливості зазначених радіопротекторних ефектів.

Висновок. Завдяки застосуванню вищеперерахованих засобів можна забезпечити ефективну корекцію радіоіндукованих порушень регуляції судинного тонуусу.

ГИПОТЕЗА ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ЧАСОВ СТАРЕНИЯ

А. В. Писарук

ГУ "Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", Киев

Нами предлагается гипотеза молекулярно-генетического механизма, реализующего программу развития организма. В результате выполнения этой программы формируется взрослый организм, который затем стареет. Старение может быть как конечной частью, так и побочным результатом этой программы. В первом случае речь идет о запрограммированном старении, эволюционная необходимость которого не доказана. Поэтому старение как побочный эффект развития организма представляется более вероятным.

Развитие организма и лежащая в его основе клеточная дифференцировка невозможны без изменения экспрессии генов. Как известно, одним из основных механизмов устойчивых изменений активности генов является метилирование ДНК. Каждый тип специализированных клеток имеет свой уникальный профиль метилирования ДНК. Известно, что этот профиль изменяется с возрастом. Можно предположить, что эти изменения являются результатом выполнения программы онтогенеза. Что представляет из себя эта программа и как она считывается в процессе развития организма? Эта программа может быть определенной последовательностью генов, которые кодируют специфические микро-РНК. Эти микро-РНК связываются с комплементарными участками генов в геноме клеток и с помощью ДНК-метилтрансферазы их метилируют. Такой механизм целенаправленного метилирования генов пока окончательно не доказан, но есть убедительные данные в его пользу. Без этого механизма нельзя объяснить, каким образом метилтрансфераза метилирует нужные участки ДНК в процессе дифференцировки клеток. В результате работы этого механизма изменяется активность определенных генов, необходимая для реализации программы онтогенеза. Такие изменения должны быть строго упорядочены во времени, для чего необходимо, чтобы гены, составляющие программу развития организма, активировались в заданной последовательности и в нужное время. Можно предположить, что гены развития расположены в ДНК последовательно и изначально (в яйцеклетке) все метилированы (не активны). Запуск процесса развития после оплодотворения яйцеклетки приводит к деметилированию первого гена программы развития, затем второго и т. д. Мы предполагаем, что время деметилирования очередного программного гена задается молекулярно-генетическими часами клетки, отсчитывающими время жизни организма. Возможный механизм таких часов был описан нами ранее.

УЧАСТИЕ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЯХ ОБМЕНА КАЛИЯ

В. П. Пишак, М. И. Кривчанская

ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", Черновцы

В последние годы возрос интерес к выяснению участия шишковидной железы (ШЖ) в регуляции обменно-вегетативных и адаптационно-приспособительных реакций в различные периоды онтогенеза, в частности при старении.

Цель — исследовать сравнительно-физиологические функциональные связи ШЖ и почек в регуляции калиевого гомеостаза на поздних этапах онтогенеза.