

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ В ПОЛУШАРИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ ПРИ НОРМАЛЬНОМ И УСКОРЕННОМ РАДИАЦИОННОМ СТАРЕНИИ МЫШЕЙ

Л.Л. Клименко *, О.В. Протасова

Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, Москва

РЕЗЮМЕ. Методом атомно-эмиссионного спектрального анализа с индуктивно связанной аргоновой плазмой исследована концентрация Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Pb, S, Zn в полушариях головного мозга мышей при нормальном и ускоренном радиационном старении. Показано снижение концентрации микроэлементов у ускоренно стареющих мышей. Уровень постоянного потенциала, измеренный у тех же животных, также снижается при ускорении старения. Выявлены достоверные корреляционные связи между постоянным потенциалом и концентрацией микроэлементов. Ускорение старения приводит к перераспределению и распаду корреляционных связей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ускоренное радиационное старение, функциональная межполушарная асимметрия, уровень постоянного потенциала головного мозга, микроэлементы.

ВВЕДЕНИЕ

Феноменология старения и возрастной инволюции функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) включает в себя динамику показателей различных уровней: поведенческого, нейрофизиологического, биохимического, молекулярного, энергетического и др. Исследование взаимосвязи между этими уровнями в процессе позднего онтогенеза дает представление о старении системы ФМА в целом.

Ранее нами было выявлено, что показатели названных выше уровней не только синхронно изменяются в процессе нормального старения крыс, но и сохраняют межполушарный градиент в течение всего периода онтогенеза, что ассоциируется с различной скоростью старения полушарий – «асимметрией старения». Кроме того, было показано, что концентрация микроэлементов, вносящих существенный вклад в формирование системы межполушарной асимметрии, достоверно различается в физиологически неравнозначных (доминантном и субдоминантном) полушариях головного мозга крыс (Клименко и др., 1998а; 1998б; Клименко, 2001).

В настоящее время общепринятым является положение о высокой биологической активности микроэлементов, связанной с их участием в синтезе витаминов и гормонов и их роли в качестве структурных единиц в молекулах ферментных

систем. Диапазон действия каждого микроэлемента достаточно широк и определяется способностью микроэлемента к комплексообразованию с аминокислотами и ферментами. Некоторые ферменты активируются различными микроэлементами, другие в качестве неотъемлемого компонента своей молекулы содержат характерный металл, от которого полностью зависит их активность, что и определяет их жизненно важную биологическую роль: нет ни одного класса ферментов, в котором в качестве кофактора не присутствовали бы различные микроэлементы (Диксон, Уэбб, 1982; Sandstead, 1995; Domingo et al., 1998).

Широкое исследование влияния микроэлементов на мозговую функцию провел Harold H. Sandstead (Sandstead, 1986; 1995). При исследовании действия некоторых микроэлементов на функции высших отделов центральной нервной системы (ЦНС) показано изменение основных процессов коркового возбуждения и торможения. R. Palm и T. Saito с соавторами (Palm et al., 1990; Saito et al., 1995а; 1995б) исследовали концентрацию микроэлементов Zn и Cu в пяти отделах мозга (кора, corpus striatum, гиппокамп, средний мозг и medulla, мозжечок) у взрослых самцов крыс в возрасте 15 и 49 недель. Во всех отделах мозга, кроме corpus striatum, значительно увеличился с возрастом сухой вес. Концентрация Zn возросла в период от 15 до 49 недель в коре и corpus striatum и снизилась в мозжечке и гиппокампе. Уровень Cu увеличился во всех отделах мозга, но в большей степени в corpus striatum. Таким образом, вы-

* Адрес для переписки:

Клименко Людмила Леонидовна
E-mail: klimenkoll@mail.ru

явлена взаимосвязь между паттернами, определяющими хронологический возраст, и концентрацией Cu и Zn в различных отделах мозга.

N. Nakagawa (Nakagawa, 1998) также исследовал изменение концентрации микроэлементов в мозге мышей в процессе старения. Были использованы ускоренно стареющие мыши, проявляющие в позднем возрасте дефекты обучения и памяти. Концентрацию Zn, Cu, Mn, Mo и Pb измеряли методом атомно-эмиссионной спектроскопии в восьми областях мозга ускоренно стареющих и контрольных мышей в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес. В мозге контрольных мышей при старении выявлено снижение концентрации Zn, Mn и Pb и повышение концентрации Cu, что свидетельствует об участии именно этих микроэлементов в процессе старения мозга. В группе экспериментальных мышей обнаружено снижение концентрации Zn и Mn и повышение концентрации Mo при старении – так же, как и у контрольных мышей. Низкий уровень меди наблюдался в коре экспериментальных мышей в молодом возрасте. Таким образом, выявленное изменение метаболизма микроэлементов в мозге ускоренно стареющих мышей может быть причиной ускорения процесса старения.

Серия исследований (Takeda et al., 1998a; 1998b; 1998в) выявила большое значение микроэлементов в метаболизме мозга. Радиографическое исследование мозга показало различное распределение Zn и Mn в мозге крыс. Изотопы $^{65}\text{ZnC}_{12}$ и $^{54}\text{MnC}_{12}$, введенные в боковой желудочек мозга, свободно проходили через цереброспинальную и внеклеточную жидкость и были обнаружены во всех желудочках через 1 ч после инъекции. Через шесть дней после инъекции ^{65}Zn был сконцентрирован в гиппокампе и в гипоталамических ядрах, но не в коре и высших отделах ипсилатерального полушария. Низкий уровень этого изотопа наблюдался в контрлатеральном полушарии, за исключением гипоталамических ядер. Изотоп ^{54}Mn концентрировался в красном ядре и в ретикулярной формации обоих полушарий. Относительно высокое содержание ^{65}Zn в коре мозга свидетельствует о том, что он проходит в эту область мозга через гематоэнцефалический барьер. $^{65}\text{ZnC}_{12}$ и $^{54}\text{MnC}_{12}$ больше всего сконцентрированы в хориоидном сплетении. Через три дня после введения относительно высокий уровень Zn наблюдается в зубчатой извилине, гиппокампе и коре. Уровень Mn также был высоким в этих отделах мозга. Более позднее исследование А. Takeda относится к изучению роли микроэлементов в функциональной деятельности мозга. Ранее авторы показали, что Mn может восприниматься обонятельными нейронами после высвобождения из терминалей вторичного обонятельного нейрона, в сому которого изотоп ^{54}Mn может попасть после внутривенной инъекции $^{54}\text{MnC}_{12}$. Показано, что после введения K^+ ^{54}Mn , аккумулированный в миндалине, высвобождается в межклеточное пространство. Авторы считают, что роль ионов Mn в функции

обонятельной системы и миндалины динамически связана с управляющими процессами в ЦНС. Впоследствии был исследован внутриклеточный транспорт ^{65}Zn после одностороннего введения его в corpus striatum и substantia nigra. В случае интрастриального введения ^{65}Zn он достаточно плотно концентрировался в ипсилатеральном среднем пучке переднего мозга и в substantia nigra.

Таким образом, становится очевидной высокоспецифичная роль микроэлементов в функциональной деятельности ЦНС. Показано, что Mn является субъектом широко распространенного аксонного транспорта в нервной передаче (нейронных связях). В дальнейшем была выявлена связь между накоплением Zn в тканях и дегенеративными процессами в нигростриальных дофаминэргических связях. Предполагается, что Zn необходим для репаративных процессов в мозге после гибели нейронов. Исследуя транспорт Mn в мозг из периферических тканей, авторы показали, что ^{54}Mn больше концентрировался в хориоидном сплетении благодаря перераспределению Mn из печени и поджелудочной железы.

В 1999 г. А. Takeda проведено исследование ведущей роли активно функционирующего, т.е. везикулярного цинка в деятельности лимбической системы (Takeda et al., 1999). Показано, что Zn локализуется в лимбической системе, которая может обмениваться информацией с областями мозга, имеющими высокую концентрацию цинка в терминалях нейронов. Изменение концентрации Mn исследовано в процессе старения крыс (в возрасте от 5 дней до 95 недель), поскольку Mn является эссенциальным металлом, играющим важную роль в деятельности мозга. Концентрация ^{54}Mn в мозге 5-дневных крыс была самой высокой из всех протестированных возрастных групп; очевидно, что в молодом возрасте требуется высокое содержание Mn и оно является критичным для нормального развития мозга. В исследованиях (Takahashi et al., 2001; Zecca et al., 2004) подробно анализируется возрастная зависимость концентрации микроэлементов в различных проекционных зонах мозга крыс.

Краткий обзор современного состояния вопроса о роли микроэлементов в деятельности мозга делает очевидным их участие в метаболизме и функциональной активности ЦНС, также как и в механизме старения мозга. Однако роль микроэлементов в феномене старения системы функциональной межполушарной асимметрии нуждается, по нашему мнению, в системном исследовании. С этой целью было проведено экспериментальное исследование механизмов нормального физиологического и ускоренного радиационного старения.

Первичные механизмы радиационного воздействия на мозговую деятельность лежат в области нейробиологии и биоэнергетики. Нарушения энергетического метаболизма в ЦНС, вызываемые облу-

чением, являются критичными для мозговой ткани, благодаря высокой энергоёмкости мозга (Siesjo, 1978; Siebert et al., 1986; Nohl, Koltover, 1994; Siesjo et al., 1995; Ещенко, 1999). Высокий уровень энергетического метаболизма мозга поддерживается высокой концентрацией неорганического фосфата и макроэргических соединений, называемых «энергетической разменной валютой клетки» (Марри и др., 1993). При радиационном облучении экспериментальных животных происходят структурные изменения в митохондриях нервных клеток, приводящие к нарушению энергообеспечения мозговых структур – разобщению окислительного фосфорилирования, уменьшению концентрации АТФ в мозге, снижению активности ферментов дыхательной цепи. Радиационное воздействие вызывает деструктивные процессы в барьерных механизмах мозга: повреждение капиллярного глиального модуля мозговой ткани и увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера тесно связано с радиационным повреждением эндотелия капилляров (Slatkin et al., 1988; Ciccirello et al., 1996; Ohtsuka, 1996; Chiang et al., 1997; Caparelli-Daquer, Schmidt, 1999; Mima et al., 1999; Rola et al., 2008; Haley et al., 2013).

Таким образом, радиационное облучение оказывает влияние на основные процессы церебрального энергообмена – окислительное фосфорилирование, мозговой кровотока и проницаемость гематоэнцефалического барьера. Радиационное поражение головного мозга вызывает структурные, нейрохимические, сосудистые, энергетические и многие другие изменения, приводящие в конечном итоге к атрофическим процессам и полному истощению ЦНС и вызывает изменение в видовых поведенческих реакциях (Hodges et al., 1998; Gagnaire et al., 2011).

Системный анализ взаимосвязи показателей различных уровней ФМА и закономерности ее изменения в процессе онтогенеза поможет составить более полное представление о ключевых механизмах, лежащих в основе возрастных изменений интегративной деятельности мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе было использовано 98 мышей-самок линии СВА в возрасте 14 и 26 мес. Животные (42 мыши – контрольные и 56 – экспериментальные) были разделены на четыре группы: контрольные мыши – возраст 14 мес. (n = 19) и 26 мес. (n = 23); экспериментальные мыши – возраст 14 мес. (n = 24) и 26 мес. (n = 32).

Моторная асимметрия. Определение моторной асимметрии животных проводили по побежкам в Т-образном лабиринте. Для каждого животного определяли число побегов направо (П) из десяти. Если из десяти побегов животное предпочитало восемь и более поворотов в одну сторону, то его относили к группе, латерализованной по поведению (правшей или левшей, в зависимости

от стороны поворота). Остальных животных относили к амбидекстрам. Коэффициент асимметрии поведения (количественное выражение моторной асимметрии) вычисляли по формуле: $K_{ac} = |\Pi - 5|$, где Π – среднее число побегов направо из десяти для данной экспериментальной группы (Клименко и др., 1998а; 1998б; Клименко, 2001).

Измерение уровня постоянного потенциала у экспериментальных животных. Перед регистрацией уровня постоянного потенциала (УПП) животных наркотизировали внутрибрюшинным введением этаминала натрия из расчета 0,34 мг/100 г массы. В условиях хронического опыта УПП отводили непосредственно от кожи головы животного в затылочной области каждого полушария. Для измерения УПП использовали неполяризуемые хлорсеребряные электроды с сопротивлением 10–30 кОм. Регистрацию УПП проводили с помощью электрометрического усилителя постоянного тока с входным сопротивлением 10^{14} Ом монополярным способом, когда активный электрод находился на твердой мозговой оболочке или на коже головы, а референтный – на хвосте животного.

Модель ускоренного старения. Было исследовано нормальное (физиологическое) старение животных (контрольные группы) и ускоренное старение (экспериментальные группы). Для создания модели ускоренного радиационного старения мышей подвергали рентгеновскому облучению дозой 7 Гр по методу (Wheller et al., 1981), в соответствии с которым облучали только голову животного, тело было закрыто стальным экраном толщиной 9 мм. Перед облучением вводили подкожно нембутал в дозе 80 мг/кг массы тела. В зависимости от индивидуальной чувствительности состояние наркоза длилось от 0,5 до 3 ч. Так как глубокий наркотический сон нередко приводит к гибели из-за снижения температуры тела ниже физиологической, после облучения мышей помещали в реанимационную камеру. Животных укладывали на правый бок на деревянную поверхность, подогреваемую до 40°C. Когда мыши просыпались и начинали активно двигаться, их помещали в клетку. Благодаря этим мерам выживали все облученные животные. Для облучения использовали рентгеновскую установку РУТ-200-20-3 мощностью 2,5 Гр/мин.

В экспериментальных группах животных определение межполушарной асимметрии мышей по двум критериям – поведенческому (побежкам в Т-образном лабиринте) и нейрофизиологическому (измерению УПП) – проводили дважды: до и после применения модели ускоренного старения.

Определение макро- и микроэлементов. Для определения концентрации МЭ Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Pb, S и Zn в коре больших полушарий головного мозга, отсепазированной в каждом полушарии в отдельности, применяли атомно-эмиссионный спектральный анализ с индук-

тивно связанной аргоновой плазмой (AES-ICP) (Black et al., 1981; Klevay, 1984).

Содержание макро- и микроэлементов измеряли на спектрохимическом анализаторе «Spectro-Ciros^{CCD}» (Германия). Для калибровочных растворов использовали стандартные растворы ионов металлов для AES-ICP фирмы «Merck».

Подготовку биологического материала проводили методом минерализации (мокрое озоление) с использованием системы микроволнового разложения «Mars» (США). Для проведения минерализации использовали реактивы марки «Suprapur» и «Ultrapur» фирмы «Merck» (США). Количественно концентрацию микроэлементов выражали в микрограммах на грамм сырого веса мозговой ткани. Нижний предел концентрации в зависимости от элемента составлял от 1×10 до 1×10^3 мкг/мл. Инструментальная точность определения – не ниже 5% от определяемой концентрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ средних значений исследованных параметров в контрольных группах показал, что в позднем онтогенезе не выявлено достоверных различий между УПП и побежками в возрастных группах 14 и 26 мес.

В контрольных группах показано снижение концентрации меди в полушариях головного мозга в возрасте 26 мес. по сравнению с 14 месяцами: в 14 мес. в правом полушарии концентрация меди составляла $6,193 \pm 0,035$ мкг/100 мг, а в 26 мес. концентрация меди снизилась до значения $5,123 \pm 0,028$ мкг/100 мг. Однако при сравнении контрольных и экспериментальных групп наблюдали более многочисленные достоверные различия.

Статистика сравнения проводилась по критериям Стьюдента, Вилкоксона и Манн–Уитни (Афифи, Эйзен, 1982; Рунион, 1982); по всем критериям получены сходные результаты.

Средние значения моторной асимметрии мышей в возрасте 26 мес. до и после применения модели ускоренного старения достоверно различались: у ускоренно стареющих мышей число побегов направо снижается, т.е. популяция экспериментальных мышей «левее», что свидетельствует о различной чувствительности полушарий к облучению. В результате облучения происходит инверсия доминантности: значение УПП в обоих полушариях снижается, в результате чего правое полушарие приобретает признаки доминантности (табл. 1).

Такую инверсию межполушарной асимметрии – полевание популяции облученных мышей – мы наблюдали ранее (Обухова и др., 1997). Снижение средних значений УПП наблюдается при облучении как в возрасте 14, так и 26 мес., что можно объяснить радиационным усилением свободнорадикального окисления и связанным с ним увеличением проницаемости мембран и падением мембранных потенциалов, интегральной характеристикой которых является УПП. Аналогичное сни-

жение УПП в позднем онтогенезе мы наблюдали при физиологическом старении крыс [1].

Как видно из табл. 1, при облучении наблюдается инверсия из положительного в отрицательное значение межполушарной разности потенциалов, которая является нейрофизиологической характеристикой ФМА: таким образом, УПП в правом полушарии снижается гораздо больше, чем в левом, по нейрофизиологическому критерию это полушарие стало доминантным, что повлекло за собой выявленную инверсию моторной асимметрии – полевание популяции.

Сравнение по критерию Стьюдента всей контрольной группы со всей экспериментальной, без деления на подгруппы, отличающиеся по возрасту и латерализации, выявило достоверные ($p < 0,05$) концентрационные различия как в правом, так и в левом полушарии: концентрация Al, Cu, Mg, Mn и Zn в контроле выше, чем у ускоренно стареющих животных (табл. 2).

Таблица 1. Моторная и нейрофизиологическая асимметрия мышей в возрасте 26 мес. до и после облучения

Показатель	Контроль	Ускоренное старение
Побежки в Т-образном лабиринте	$5 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,3$
УПП _d , мВ	$7,1 \pm 1,0$	$-8,07 \pm 1,05$
УПП _s , мВ	$7,7 \pm 1,1$	$-5,5 \pm 1,03$
УПП _(d-s) , мВ	$-0,26 \pm 0,6$	$-2,5 \pm 0,4$

Таблица 2. Средние значения концентрации макро- и микроэлементов (мкг/г сырого веса) в правом полушарии головного мозга мышей в контрольной ($n = 42$) и экспериментальной ($n = 56$) группах животных

Элементы	Группа животных		<i>p</i>
	Контроль	Ускоренное старение	
Al	11,664	4,260	0,00015
Cd	0,339	0,159	0,0037
Co	0,430	0,222	0,014
Cu	5,360	4,406	0,02
Mg	196,4	167,942	0,006
Mn	0,754	0,553	0,007
Mo	0,414	0,202	0,04
Pb	2,475	0,000	0,0001
Zn	24,305	20,450	0,02

В контрольных и экспериментальных группах разного возраста также выявлены достоверные концентрационные различия. В 14 мес. у ускоренно стареющих мышей наблюдается снижение концентрации Al и Zn. В 26 мес. в левом полушарии у ускоренно стареющих мышей снижаются концентрации Al и Mn, а в правом полушарии, кроме снижения концентрации этих же микроэлементов, выявлено также снижение концентрации Cu и Mg (рис. 1).

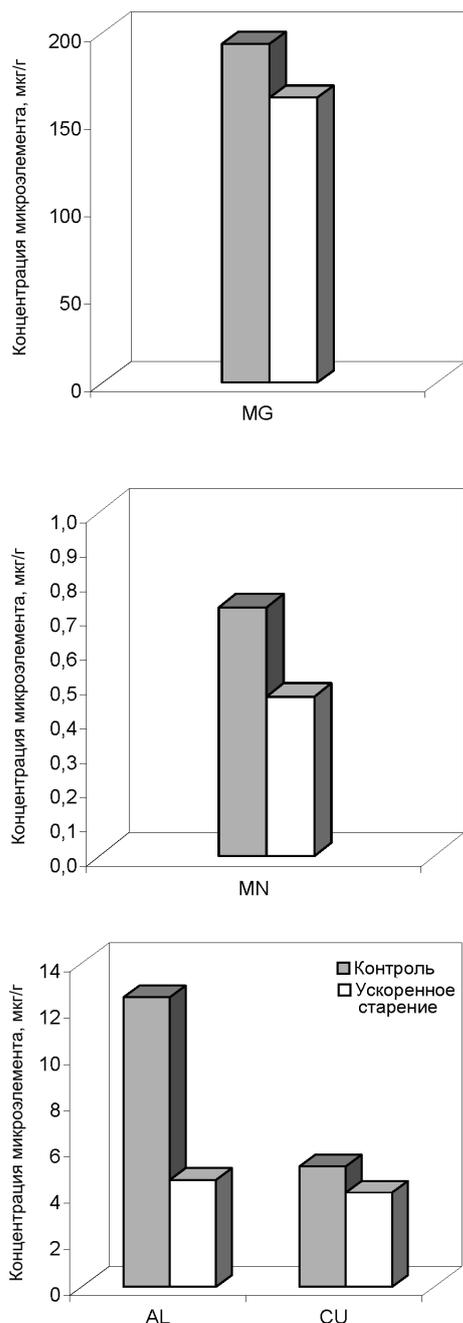


Рис. 1. Изменение концентрации микроэлементов в правом полушарии головного мозга мышей при ускоренном старении

Подобное возрастное снижение микроэлементов в различных отделах мозга наблюдали ранее (Nakagava, 1998; Takeda et al., 1999); таким образом, в связи с жизненно важной биологической ролью микроэлементов их участие в возрастном изменении метаболизма является ключом к пониманию механизма старения мозга.

Сравнение концентрации микроэлементов в правом и левом полушариях у экспериментальных мышей было проведено после предварительного разделения групп в возрасте 26 мес. на правшей и левшей по типу моторной асимметрии. В группе облученных существует достоверное различие в концентрации Zn – в правом (доминантном) полушарии левшей ($n = 26$) концентрация Zn меньше, чем в правом (субдоминантном) полушарии правшей ($n = 30$): $18,7 \pm 0,07$ мкг/г у левшей и $23,6 \pm 0,03$ мкг/г у правшей; таким образом, можно говорить о концентрационном различии функционально неравнозначных полушарий.

Корреляционный анализ выявил многочисленные достоверные связи как между микроэлементами, так и между показателями различных уровней, что ассоциируется с объединением рассматриваемого нами на данном этапе исследования элементоорганического уровня в единую систему функциональной межполушарной асимметрии с характерными для понятия «система» причинно-следственными и иерархическими отношениями между уровнями.

Однако общее число корреляционных связей, которое можно рассматривать в качестве оценки степени согласованности изменений сравниваемых величин, различается в полушариях головного мозга у контрольных и экспериментальных животных. Так, у контрольных животных в возрасте 26 мес. число достоверных корреляционных связей между всеми исследуемыми параметрами (показателями, УПП и концентрацией микроэлементов) в правом полушарии в 2 раза больше, чем в левом

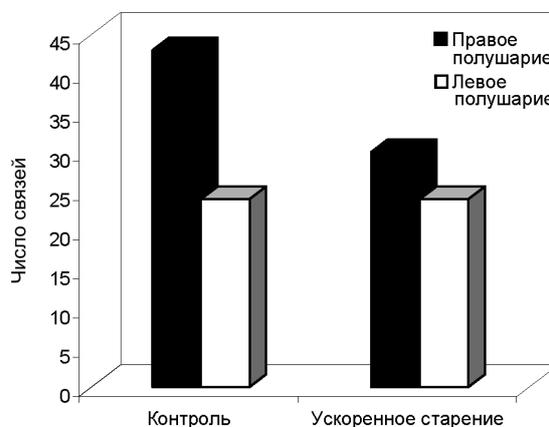


Рис. 21. Число корреляционных связей между микроэлементами в полушариях головного мозга мышей в возрасте 26 мес. в контроле и при ускоренном старении

После облучения происходит перераспределение связей, заключающееся в частичном распаде связей между исследованными показателями и выравнивании числа связей в правом и левом полушариях. Так, в левом полушарии в контроле выявлены достоверные связи между Zn и Fe, Zn и Al, а при облучении эти связи отсутствуют, но возникает связь между Zn и Cu, Zn и Mg. Корреляционная связь между Cu и Mg остается неизменной в контроле и в экспериментальной группе, а связь между Mn и Cu возникает лишь при облучении. Аналогичная картина наблюдается и в правом полушарии. Подобное перераспределение связей между микроэлементами в сыворотке крови ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (Протасова и др., 1997) и в органах экспериментальных животных после радиационного облучения мы наблюдали ранее (Клименко и др., 1994; Протасова и др., 2002). Дальнейшее уменьшение числа (или распад) достоверных корреляционных связей между микроэлементами при ускоренном старении соответствует ранее высказанному нами представлению о распаде корреляционных связей при нормальном старении системы межполушарной асимметрии (Клименко и др., 1994). Выравнивание количества связей в полушариях при облучении свидетельствует об изменении степени согласованности различных показателей метаболизма в ЦНС, следствием которого может явиться нарушение пластических, энергетических и информационных составляющих в ЦНС как в управляющей системе.

ВЫВОДЫ

Исследование динамики уровня постоянного потенциала и микроэлементов в полушариях головного мозга мышей при нормальном и ускоренном старении показало, что ускоренное радиационное старение приводит:

к появлению в популяции большого количества животных с левой поворотной тенденцией – к «повлению» популяции;

к снижению УПП и инверсии межполушарной разности потенциалов;

к снижению концентрации микроэлементов в полушариях облученных животных;

к перераспределению корреляционных связей между микроэлементами и выравниванию числа связей в полушариях головного мозга.

Таким образом, концентрация макро- и микроэлементов в полушариях головного мозга является составной частью системы межполушарной асимметрии – показателем ее элементоорганического уровня, а ее изменение в процессе старения можно рассматривать как один из ключевых механизмов, определяющих старение и инволюцию функциональной межполушарной асимметрии.

Отвечая на вопрос об устойчивости системы ФМА к неблагоприятным экстремальным воздействиям, необходимо отметить, что физиологиче-

ски неравнозначные полушария обнаруживают различную чувствительность к радиационному повреждению: более чувствительным во всех экспериментах оказывалось доминантное полушарие, что приводило к нейрофизиологической, биохимической, а затем и к поведенческой инверсии ФМА. Проблема устойчивости последней к неблагоприятному экстремальному воздействию, примером которого явилось радиационное ускоренное старение, также получила определенное разрешение: при локальном (на область головы) радиационном воздействии ФМА сохраняется, но претерпевает инверсию благодаря различной чувствительности к радиации физиологически неравнозначных полушарий.

ЛИТЕРАТУРА

Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ. М.: Мир, 1982.

Диксон М., Уэбб Э. Ферменты. М.: Мир, 1982.

Ещенко Н.Д. Энергетический обмен в головном мозге // Биохимия мозга / под ред. *И.П. Ашмарина*. СПб., 1999. С. 124–168.

Клименко Л.Л. Динамика показателей энергетического метаболизма коры больших полушарий головного мозга в позднем онтогенезе крыс // Известия АН. Сер. биологическая. 2001. № 2. С. 213–219.

Клименко Л.Л. Структурно-функциональная организация межполушарной асимметрии в норме и при радиационном поражении головного мозга у экспериментальных животных». Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия / под общ. ред. академика РАМН *Н.Н. Боголепова* и д.б.н. *В.Ф. Фокина*. М.: Научный мир, 2004. С. 242–302.

Клименко Л.Л., Деев А.И., Протасова О.В., Фокин В.Ф. Системная организация функциональной межполушарной асимметрии и ее изменение в позднем онтогенезе крыс // Успехи геронтологии. 1998а. № 2. С. 82–89.

Клименко Л.Л., Деев А.И., Протасова О.В., Фокин В.Ф., Пирузян Л.А. Асимметрия старения больших полушарий головного мозга крыс // Биофизика. 1998б. Т. 43. № 6. С. 1063–1065.

Клименко Л.Л., Фокин В.Ф., Деев А.И., Конрадов А.А. Динамика корреляционных связей между уровнями системы межполушарной асимметрии при старении крыс // Цитология. 1994. V. 36. № 7. С. 738.

Марри Р., Мейес П., Родуэлл В., Греннер Д. Биохимия человека. М.: Мир, 1993.

Обухова Л.К., Клименко Л.Л., Соловьева А.С. Изменение функциональной моторной асимметрии при старении и после облучения // Известия АН. Сер. биологическая. 1997. № 3. С. 315–319.

Протасова О.В., Максимова И.А., Клименко Л.Л., Турна А.А., Конрадов А.А. Отдаленные последствия действия облучения при ликвидации последствий Чер-

нобильской катастрофы на концентрацию макро- и микроэлементов в сыворотке крови человека // Известия РАН. Сер. биологическая. 1997. № 5. С. 592–595.

Протасова О.В., Максимова И.А., Клименко Л.Л., Гриценко Е.В., Комарова М.Н. Изменение макро- и микроэлементного состава в органах облученных животных // Известия РАН. Сер. биологическая. 2002. № 3. С. 271–276.

Рунион П. Справочник по непараметрической статистике. М.: Финансы и статистика, 1982.

Black M.S., Tomas M.B., Browner R.F. Determination of metal chelates by conductivity coupled plasma atomic emission spectrometry and application to biological materials // Anal Chem. 1981, 53(14):2224–2228.

Caparelli-Daquer E.M., Schmidt S.L. Morphological brain asymmetries in male mice with callosal defects due to prenatal gamma irradiation // Int J Dev Neurosci. 1999, 17(1):67–77.

Chiang C.S., Hong J.H., Stalder A., Sun J.R., Withers H.R., McBride W.H. Delayed molecular responses to brain irradiation // Int J Radiat Biol. 1997, 72(1):45–53.

Cicciarello R., d'Avella D., Gagliardi M.E., Albiero F., Vega J., Angileri F.F., D'Aquino A., Tomasello F. Time-related ultrastructural changes in an experimental model of whole brain irradiation // Neurosurgery. 1996, 38(4): 772–779.

Domingo J.L., Gomez M., Jones M.M. Concurrent administration of D-penicillamine and zinc has no advantages over the use of either single agent on copper excretion in the rat. // Toxicology. 1998, 126(3):195–201.

Gagnaire B., Adam-Guillermin C., Bouron A., Lestaavel P. The effects of radionuclides on animal behavior // Rev Environ Contam Toxicol. 2011, 210:35–58.

Haley G.E., Yeiser L., Olsen R.H., Davis M.J., Johnson L.A., Raber J. Early effects of whole-body (56)Fe irradiation on hippocampal function in C57BL/6J mice // Radiat Res. 2013, 179(5):590–596.

Hodges H., Katzung N., Sowinski P., Hopewell J.W., Wilkinson J.H., Bywaters T., Rezvani M.H. Late behavioural and neuropathological effects of local brain irradiation in the rat // Behav Brain Res. 1998, 91(1–2):99–114.

Klevay L.M. // Metabolism of trace metals in man. CRC Precc. Florida. 1984, 1:129.

Mima T., Toyonaga S., Mori K., Taniguchi T., Ogawa Y. Early decrease of P-glycoprotein in the endothelium of the rat brain capillaries after moderate dose of irradiation // Neurol Res. 1999, 21(2):209–215.

Nakagawa N. Studies on changes in trace elements of the brain related to aging // Hokkaido Igaku Zassh. 1998, 73(2):181–199.

Nohl H., Koltover V. An experimental approach to explain the age-related increase in oxygen radical generation during cell respiration. Aspects of aging and disease // Proceeding of the 9-th Wiener Symposium on experimental gerontology. Wien, 1994: 55–57.

Ohtsuka T. Hemodynamic and pathological changes in the normal rabbit brain after linac stereotactic irradiation // No Shinkei Geka. 1996, 24(9):801–807.

Palm R., Wahlstrom G., Hallmans G. Age related changes in weight and the concentrations of zinc and copper in the brain of the adult rat // La Anim. 1990, 24(3): 240–245.

Rola R., Fishman K., Baure J., Rosi S., Lamborn K.R., Obenaus A., Nelson G.A., Fike J.R. Hippocampal neurogenesis and neuroinflammation after cranial irradiation with (56)Fe particles // Radiat Res. 2008, 169(6): 626–632.

Saito N., Abbu G. C., Konishi Y., Nishiyama S., Okada T. Magnesium, calcium and trace elements in spontaneously hypertensive rats // Clin Exp Pharmacol Physiol. 1995, 22(Suppl 1):S212–S214.

Saito T., Itoh T., Fujimura M., Saito K. Age-dependent and region-specific differences in the distribution of trace elements in 7 brain regions of Long-Evans Cinnamon (LEC) rats with hereditary abnormal copper metabolism // Brain Res. 1995, 695(2):240–244.

Sandstead H.H. A brief history of the influence of trace elements on brain function. // Am J Clin Nutr. 1986, 43(2): 293–298.

Sandstead H.H. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper // Am J Clin Nutr. 1995, 6(Suppl 3):621S–624S.

Siebert G., Gessner B., Klasser M. Energy supply of the central nervous system // Bibl Nutr Dieta. 1986, 38: 1–26.

Siesjo B.K. Brain energy metabolism. N.Y., 1978.

Siesjo B.K., Zhao Q., Pahlmark K., Siesjo P., Katsura K., Folbergrova J. Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain damage // Ann Thorac Surg. 1995, 59(5):1316–1320.

Slatkin D.N., Stoner R.D., Rosander K.M., Kalef-Ezra J.A., Laissue J.A. Central nervous system radiation syndrome in mice from preferential 10B(n, alpha)7Li irradiation of brain vasculature // Proc Natl Acad Sci USA. 1988, 85(11): 4020–4024.

Takahashi S., Takahashi I., Sato H., Kubota Y., Yoshida S., Muramatsu Y. Age-related changes in the concentrations of major and trace elements in the brain of rats and mice // Biol Trace Elem Res. 2001, 80:145–158.

Takeda A., Ishiwatari S., Okada S. Manganese uptake into rat brain during development and aging // J Neurosci Res. 1999, 56(1):93–98.

Takeda A., Kodama Y., Ohnuma M., Okada S. Zinc transport from the striatum and substantia nigra // Brain Res Bull. 1998, 47(1):103–106.

Takeda A., Sawashita J., Okada S. Manganese concentration in rat brain: manganese transport from the peripheral tissues // Neurosci Lett. 1998, 242(1):45–48.

Takeda A., Sawashita J., Takefuta S., Okada S. Distribution of zinc in the substantia nigra of rats treated with 6-hydroxydopamine // Biol Trace Elem Res. 1998, 61(1): 71–78.

Wheller K.T., Wierowski S.V., Ritter P. Are inducible components involved in repaired irradiated neuronal and brain tumor DNA? // *Int J Radiat Biol.* 1981, 40:293.

Zecca L., Stroppolo A., Gatti A., Tampellini D., Toscani M., Gallorini M., et al. The role of iron and copper mole-

cules in the neuronal vulnerability of locus coeruleus and substantia nigra during aging // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004, 101:9843–9848.

NEUROPHYSIOLOGICAL AND ORGANOELEMENTAL PATTERNS IN THE BRAIN HEMISPHERES OF MICE AT NORMAL AND ACCELERATED RADIATION AGING

L.L. Klimenko, O.V. Protasova

N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Kosygin str. 4, Moscow, 117334, Russia;
e-mail: klimenkoll@mail.ru

ABSTRACT. We investigated the mechanisms of changes in the functional interhemispheric asymmetry in CBA mice at physiological and accelerated radiation aging. Jogging in a T-shaped maze, DC-potential of the brain and concentration of macro- and trace elements (Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Pb, S, Zn) in the cortex of the brain were selected as indicators of behavioral, neural, biochemical levels of interhemispheric asymmetry. The model of accelerated radiation aging was created using x-ray irradiation of the animals in dose of 7 Gray by K.T. Wheller's method.

The control groups demonstrated a significant decrease of copper concentration in the right hemispheres of the brain at the age of 26 months compared with 14 months, which corresponds to the idea about participation of copper in the process of aging of the brain and different speed of hemispheres' aging. However, when comparing the control and experimental groups, there were observed more numerous significant differences.

It was found that mice at the age of 26 months after application of the accelerated aging model ran to the left in the T-shaped maze more often, which indicates different sensitivity of the hemispheres to radiation. Also there was an inversion of dominance: the DC-potential in both hemispheres decreased after the exposure, but in the right hemisphere this decline was significantly longer than in the left.

Comparison of the control and experimental animals without division into subgroups revealed reliable ($p < 0.05$) differences in content of trace elements in both hemispheres: the concentration of Al, Cu, Mg, Mn and Zn in the control was higher than that in accelerated aging animals. Considering the vital biological role of trace elements, their participation in the age changes of metabolism is a key to understanding the mechanism of aging of the brain.

Correlation analysis has revealed reliable relationships between different indicators of functional interhemispheric asymmetry. However, the total number of correlations which can be considered as an assessment of consistency of the compared parameters (Jogging in the T-shaped maze, DC-potential and concentration of trace elements) differed between hemispheres of the brain: control animals at the age of 26 months demonstrated twice as many true correlations in the right hemisphere than in the left. Rapidly aging animals showed a redistribution of relations that consists in partial disintegration of relationships between the investigated indicators and in leveling of the number of links in the right and left hemispheres.

So, accelerated radiation aging leads

- to the enrichment of the population with a large number of animals inclined to turn left;
- to a decrease of the DC-potential and inversion of interhemispheric difference of potential;
- to a decrease of trace elements concentration in the hemispheres;
- to redistribution of correlation links between trace elements and equalizing of number of the links the hemispheres of the brain.

Thus, concentration of trace elements in hemispheres of the brain is a part of the interhemispheric asymmetry and its change in the process of aging can be considered as one of the key mechanisms, determining the aging and involution of functional interhemispheric asymmetry.

Physiologically inequivalent hemispheres demonstrate different sensitivity to radiation damage: the dominant hemisphere is more sensitive. This leads to neurophysiological, biochemical and behavioral inversion of functional interhemispheric asymmetry.

KEYWORDS: accelerated radiation aging, functional hemispheric asymmetry, the dc-potential of the brain, trace elements.

REFERENCES

- Afifi A., Azen S.* [Statistical analysis. A computer oriented approach]. Moscow: Mir, 1982 (in Russ).
- Dixon M., Webb E.* [Enzymes]. Moscow: Mir, 1982 (in Russ).
- Eshchenko N.D.* // Ashmarin I.P. (ed.) [Biochemistry of the brain]. Saint Petersburg, 1999 (in Russ).
- Klimenko L.L.* // Biology Bulletin. 2001, 28(2):170–175.
- Klimenko L.L.* // Bogolepov N.N., Fokin V.F. (eds.) [Functional interhemispheric asymmetry]. Moscow, 2004 (in Russ).
- Klimenko L.L., Deev A.I., Protasova O.V., Fokin V.F.* // Uspekhi gerontologii. 1998, 2:82–89 (in Russ).
- Klimenko L.L., Deev A.I., Protasova O.V., Fokin V.F., Piruzyan L.A.* // Biofizika. 1998, 43(6):1063–1065 (in Russ).
- Klimenko L.L., Fokin V.F., Deev A.I., Konradov A.A.* // Tsitologiya. 1994, 36(7):738 (in Russ).
- Murray R., Mayes P., Rodwell V., Granner D.* [Human biochemistry]. Moscow: Mir, 1993 (in Russ).
- Obukhova L.K., Klimenko L.L., Solov'eva A.S.* // Biology Bulletin. 1997, 24(3):247–250.
- Protasova O.V., Maksimova I.A., Klimenko L.L., Turna A.A., Konradov A.A.* // Biology Bulletin. 1997, 24(5):488–490.
- Protasova O.V., Maksimova I.A., Klimenko L.L., Gritsenko E.V., Komarova M.N.* // Biology Bulletin. 2002, 29(3):216–220.
- Runyon R.* [Nonparametric statistics]. Moscow: Finansy i statistika, 1982 (in Russ).
- Black M.S., Tomas M.B., Browner R.F.* // Anal Chem. 1981, 53(14):2224–2228.
- Caparelli-Daquer E.M., Schmidt S.L.* // Int J Dev Neurosci. 1999, 17(1):67–77.
- Chiang C.S., Hong J.H., Stalder A., Sun J.R., Withers H.R., McBride W.H.* // Int J Radiat Biol. 1997, 72(1):45–53.
- Cicciarello R., d'Avella D., Gagliardi M.E., Albiero F., Vega J., Angileri F.F., D'Aquino A., Tomasello F.* // Neurosurgery. 1996, 38(4):772–779.
- Domingo J.L., Gomez M., Jones M.M.* // Toxicology. 1998, 126(3):195–201.
- Gagnaire B., Adam-Guillermín C., Bouron A., Lestavel P.* // Rev Environ Contam Toxicol. 2011, 210:35–58.
- Haley G.E., Yeiser L., Olsen R.H., Davis M.J., Johnson L.A., Raber J.* // Radiat Res. 2013, 179(5):590–596.
- Hodges H., Katzung N., Sowinski P., Hopewell J.W., Wilkinson J.H., Bywaters T., Rezvani M.H.* // Behav Brain Res. 1998, 91(1–2):99–114.
- Klevay L.M.* // Metabolism of trace metals in man. CRC Precc. Florida. 1984, 1:129.
- Mima T., Toyonaga S., Mori K., Taniguchi T., Ogawa Y.* // Neurol Res. 1999, 21(2):209–215.
- Nakagawa N.* // Hokkaido Igaku Zasshi. 1998, 73(2):181–199.
- Nohl H., Koltover V.* // Proc. 9th Wiener Symposium on Experimental Gerontology. Wien, 1994, 55–57.
- Ohtsuka T.* // No Shinkei Geka. 1996, 24(9):801–807.
- Palm R., Wahlstrom G., Hallmans G.* // La Anim. 1990, 24(3):240–245.
- Rola R., Fishman K., Baure J., Rosi S., Lamborn K.R., Obenaus A., Nelson G.A., Fike J.R.* // Radiat Res. 2008, 169(6):626–632.
- Saito N., Abbu G. C., Konishi Y., Nishiyama S., Okada T.* // Clin Exp Pharmacol Physiol. 1995, 22(Suppl 1):S212–S214.
- Saito T., Itoh T., Fujimura M., Saito K.* // Brain Res. 1995, 695(2):240–244.
- Sandstead H.H.* // Am J Clin Nutr. 1986, 43(2):293–298.
- Sandstead H.H.* // Am J Clin Nutr. 1995, 6(Suppl 3):621S–624S.
- Siebert G., Gessner B., Klasser M.* // Bibl Nutr Dieta. 1986, 38:1–26.
- Siesjo B.K.* Brain energy metabolism. N.Y., 1978.
- Siesjo B.K., Zhao Q., Pahlmark K., Siesjo P., Katsura K., Folbergrova J.* // Ann Thorac Surg. 1995, 59(5):1316–1320.
- Slatkin D.N., Stoner R.D., Rosander K.M., Kalef-Ezra J.A., Laissue J.A.* // Proc Natl Acad Sci USA. 1988, 85(11):4020–4024.
- Takahashi S., Takahashi I., Sato H., Kubota Y., Yoshida S., Muramatsu Y.* // Biol Trace Elem Res. 2001, 80:145–158.
- Takeda A., Ishiwatari S., Okada S.* // J Neurosci Res. 1999, 56(1):93–98.
- Takeda A., Kodama Y., Ohnuma M., Okada S.* // Brain Res Bull. 1998, 47(1):103–106.
- Takeda A., Sawashita J., Okada S.* // Neurosci Lett. 1998, 242(1):45–48.
- Takeda A., Sawashita J., Takefuta S., Okada S.* // Biol Trace Elem Res. 1998, 61(1):71–78.
- Wheller K.T., Wierowski S.V., Ritter P.* // Int J Radiat Biol. 1981, 40:293.
- Zecca L., Stroppolo A., Gatti A., Tampellini D., Toscani M., Gallorini M., Giaveri G., Arosio P., Santambrogio P., Fariello R.G., Karatekin E., Kleinman M.H., Turro N., Hornykiewicz O., Zucca F.A.* // Proc Natl Acad Sci USA. 2004, 101:9843–9848.