

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ
МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОРГАНАХ МЫШЕЙ
ПРИ ДВУХ ВИДАХ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА**

*Л.Л. Клименко *, О.В. Протасова*

Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

РЕЗЮМЕ. Методом атомно-эмиссионного спектрального анализа с индуктивно связанной аргонной плазмой (ИСП-АЭС) определяли концентрацию микроэлементов Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Pb, S и Zn в коре больших полушарий головного мозга мышей, а также в тканях печени, почек, легких и селезенки при физиологическом и ускоренном радиационном старении. При ускорении старения выявлено повышение концентрации фосфора в коре левого полушария, что свидетельствует о различной чувствительности полушарий к радиационному воздействию. При ускорении старения в печени и почках происходит снижение концентрации фосфора и серы, концентрация остальных макро- и микроэлементов в легких, печени, почках и селезенки увеличивается. Ускорение старения приводит к распаду корреляционных связей между макро- и микроэлементами в тканях экспериментальных животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макроэлементы, микроэлементы, физиологическое старение, ускоренное радиационное старение, кора больших полушарий головного мозга, печень, почки, легкие, селезенка.

ВВЕДЕНИЕ

Процесс старения включает различные механизмы нарушений, затрагивающих практически все жизненно важные функции организма. Широкий спектр повреждений химической природы в процессе старения реализуется на молекулярном, субклеточном и тканевом уровнях. Участие неорганических ионов является обязательным фактором, сопровождающим любой биохимический процесс.

Феноменологическая теория онтогенеза рассматривает рост, развитие и старение организма как процесс перехода живой системы из менее вероятного состояния к более вероятному (к конечному стационарному состоянию) (Пригожин, 1960, 1986; Зотин, Зотина, 1993). Этот процесс сопровождается уменьшением энергетического метаболизма, определяемого по интенсивности потребления кислорода, и снижением концентрации АТФ в клетках (Иванов, 1972, 1990; Фролькис, 1991). Все эти процессы приводят к снижению надежности энергетического гомеостаза, ассоциированного с интенсивностью процессов окислительного фосфорилирования и с гликолизом (Иванов, 1972; Эйхгорн, 1978; Диксон, 1982; Ещенко, 1999).

В данной работе исследован феномен физиологического старения и проведена проверка обнаруженных закономерностей с помощью использования модели ускоренного (радиационного) старения.

Выполнено комплексное экспериментальное исследование концентрации макро- и микроэлементов Al, Cd, Co, Cu, Zn, Fe, Mg, Mn, Mo, P, S в тканях различных органов мышей (печени, почек, легких, селезенки и мозга) при физиологическом и ускоренном (радиационном) старении.

Таким образом, данное исследование структурно-метаболических изменений в органах и тканях животных при нормальном и ускоренном старении в комплексе с ранее проведенными исследованиями позволит составить достаточно полное представление о роли неорганических компонентов белковых матриц в механизмах процесса старения.

Согласно теории Пригожина–Виам, развитие, рост и старение организма сопровождаются непрерывным снижением потребления кислорода (Пригожин, 1960, 1986) и, как следствие, конститутивным изменением (уменьшением) теплопродукции системы, связанной в свою очередь с интенсивностью процессов гликолиза и дыхания. Вследствие этого исследование механизмов уменьшения энергетического метаболизма во время развития, роста и старения организмов является одновременно исследованием механизмов старения. По данным об энергетическом метаболизме можно измерить меру надежности гомеостаза для живых систем: мера надежности обратно пропорциональна энергетической стоимости (Atkinson, 1977; Ещенко, 1999; Клименко, 2004).

При старении происходит снижение функций энергообразующих структур, белоксинтезирующего аппарата, увеличение свободнорадикального

* Адрес для переписки:

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

окисления с последующим накоплением липофусцина и др. Исследование изолированных митохондрий выявило нарушение окислительного метаболизма, снижение скорости дыхания, уменьшение содержания цитохромов, снижение транспорта ионов через митохондриальную мембрану в процессе старения (Зотин, Зотина, 1993; Фролькис, 1991; Ещенко, 1999; Клименко, 2004).

Таким образом, процесс старения сопровождается уменьшением энергетического метаболизма, который поддерживается концентрацией неорганического фосфата и макроэргических соединений.

Вместе с тем управление биохимией фосфора, основная функция которого – перенос энергии, связано с активизацией последнего ионами металлов. Активность большинства ферментов, переносящих фосфат, зависит от катализаторов переноса – двухвалентных катионов. Такие ферменты, как неспецифическая щелочная фосфатаза, пироглутаматаза, фосфоглюкомутаза, киназа, синтетаза и другие поддерживают свою активность только при участии двухвалентных катионов: таким образом, становится очевидна роль неорганических компонентов белковых матриц в поддержании энергетического гомеостаза (Эйхгорн, 1978).

Макро- и микроэлементы обладают высокой биологической активностью и принимают участие в аэробном гликолизе, цикле трикарбонных кислот, окислительном фосфорилировании и его регуляции, т.е. в комплексе биохимических реакций, определяющих энергетический метаболизм (Диксон, 1982).

Взаимовлияние (как синергическое, так и антагонистическое) между микроэлементами, их координационная связь с органической матрицей (белки, ферменты, гормоны и витамины) во многом определяют механизмы и закономерности физиологических процессов, в том числе исследуемого в данной работе физиологического и ускоренного старения. Биологическая система микроэлементного гомеостаза строго сбалансирована и зависит от стабильности синтеза, конформации и функций белковой матрицы, включающей в себя неорганический компонент, а также от систем, координирующих их регуляцию. Дисбаланс в системе микроэлементного гомеостаза отражает нарушение структурно-метаболических функций целостной системы (Palm et al., 1990; Saito et al., 1995; Nakagawa, 1998; Takeda et al., 1999; Takahashi et al., 2001).

В проведенных ранее исследованиях мы выявили роль микроэлементов в формировании системы функциональной межполушарной асимметрии: их концентрация достоверно различается в физиологически неравнозначных полушариях (Клименко и др., 1995).

Основываясь на теоретических и экспериментальных предпосылках, в данной работе предполагается провести исследование механизмов старения с целью выяснения степени универсальности их закономерностей, интеграции механизмов ста-

рения как мозга, так и тканей печени, почек, легких и селезенки экспериментальных животных: предполагается выяснить, насколько выявленные ранее изменения микроэлементного баланса, происходящие в полушариях головного мозга, интегрированы в механизмы старения других органов и тканей. Иначе говоря: что является пусковым механизмом процесса старения организма – старение мозга запускает процесс старения органов или имеет место обратная зависимость, синхронизированы или развиваются независимо процессы старения мозга и органов.

В работе исследуются механизмы как физиологического старения, так и ускоренного (радиационного) старения. Данная модель дает возможность в ускоренном режиме исследовать изменения микроэлементного баланса в органах и тканях, происходящие в процессе старения в различных возрастных группах животных.

При использовании модели ускоренного старения программа старения реализуется быстрее на 15–20%, чем при нормальном старении, однако структура вариационного ряда продолжительности жизни не меняется: кривые выживания остаются стандартными, они совмещаются в относительных координатах (Wheller et al., 1981; Обухова и др., 1997).

Таким образом, исследование структурно-метаболических изменений в органах и тканях животных при нормальном и ускоренном старении позволит составить достаточно полное представление о роли неорганических компонентов белковых матриц в механизмах процесса старения.

Цель работы – исследование роли неорганических компонентов белковых матриц в механизмах физиологического и ускоренного (радиационного) старения.

Задачи данного исследования:

выяснение универсальности закономерностей процессов физиологического и радиационного старения;

выявление концентрационного дисбаланса макро- и микроэлементов при возрастных изменениях в тканях печени, почек, легких и селезенки, аналогичного выявленному ранее при старении мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение микроэлементов. Для определения концентрации МЭ Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Pb, S и Zn в коре больших полушарий головного мозга, отсепарированной в каждом полушарии в отдельности, а также в тканях печени, почек, легких и селезенки применяли атомно-эмиссионный спектральный анализ с индуктивно связанной аргоновой плазмой (ИСП-АЭС) (Клименко и др., 2008, 2009).

Содержание макро- и микроэлементов измеряли на спектрохимическом анализаторе «Spectro-

Ciros CCD» (Германия). Для калибровочных растворов использовали стандартные растворы ионов металлов для ИСП-АЭС фирмы «Merck» (США).

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

МОДЕЛЬ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ

Для создания модели ускоренного старения голову мышей (тело закрыто стальным экраном толщиной 9 мм) подвергали рентгеновскому облучению дозой 7 Гр с помощью рентгеновской установки РУТ-200-20-3 мощностью 2,5 Гр/мин (Wheller et al., 1981; Обухова и др., 1997).

Группы экспериментальных животных. В работе было использовано 42 мыши-самки линии СВА. Исследование проводили в двух возрастных группах животных – 14 и 26 мес., выбор этих возрастных периодов определялся особенностями развития и созревания организма экспериментальных животных. Известно, что в процессе онтогенеза существует ряд критических периодов, связанных с созреванием. Эти периоды соответствуют основным периодам жизни: достижению половой зрелости, репродуктивному периоду и периоду угасания репродуктивной функции. Ход «часов старения» определяется в значительной степени свободнорадикальным окислением, и с критическими периодами совпадают изменения в активности защитных ферментных систем, под контролем которых протекают процессы свободнорадикального окисления: изменение активности ферментных систем во многом определяет кинетику старения. Многофазные динамические изменения активности ферментов СОД и каталазы и ферментной системы глутатионтрансфераза – глутатионредуктаза можно описать М-образной кривой, при этом максимальные экстремумы этой кривой приходятся на выбранные нами в данном экспериментальном исследовании возрастные периоды (14–16 мес. и 25–26 мес.). Высокой активности в раннем периоде онтогенеза (до 10 мес.) как СОД, так и глутатионредуктазы соответствует показанная нами ранее высокая скорость накопления продуктов свободнорадикального окисления. В возрастном периоде от 9 до 24 мес. происходит снижение активности СОД и увеличение активности глутатионпероксидазы, достигающей максимума к 26 мес. В возрасте 14–16 мес., когда активность СОД и глутатионредуктазы минимальна, а активность глутатионпероксидазы еще

не достигла своего максимального значения, концентрация продуктов свободнорадикального окисления (гидроперекисей, липофусцина и шиффовых оснований фосфолипидов), как показано ранее, достигает самого высокого значения. В позднем возрасте при повышении активности глутатионзависимых пероксидаз происходит снижение концентрации продуктов свободнорадикального окисления. Таким образом, динамика накопления продуктов свободнорадикального окисления и динамика активности защитных ферментов описываются сходной М-образной кривой с максимальным экстремумом в 14–16 и 24–26 мес. соответственно (Nanella et al., 1980; Ланкин и др., 1981; Тауагани et al., 1989; Клименко и др., 1998б).

Ранее нами было показано, что закономерности многофазных динамических изменений биомаркеров, характеризующих процесс физиологического старения мозга, являются универсальными: М-образной кривой описывается не только динамика накопления продуктов свободнорадикального окисления, но также возрастные изменения моторной асимметрии, динамика уровня постоянного потенциала (УПП), температурная динамика коры головного мозга в полушариях и возрастные изменения энергетического метаболизма мозга, при этом экстремумы динамических кривых всех показателей синхронизированы (Клименко и др., 1998а, 1999а, б).

Статистическая обработка. Результаты обрабатывали при помощи пакета программ Statistica. Рассчитывали средние значения, стандартные отклонения, корреляционные матрицы. Достоверность различия концентрации макро- и микроэлементов в контрольных и экспериментальных группах определяли по t-критерию Стьюдента и критерию Вилкоксона–Манна–Уитни (Owen, 1962; Rao, 1965). По всем критериям получены сходные результаты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов включал определение средних значений, корреляционный и сравнительный анализ.

Вначале был проведен анализ концентрации макро- и микроэлементов в тканях печени, почек, легких и селезенки в контрольных группах и при использовании модели ускоренного радиационного старения у мышей линии СВА в возрасте 14 и 26 мес.

Поскольку для возрастных групп 14 и 26 мес. характерно одинаковое экстремально высокое значение активности защитных антиоксидантных ферментов (синхронизированное с высокой концентрацией продуктов свободнорадикального окисления), можно было ожидать, что и микроэлементный баланс в органах экспериментальных животных в этих возрастных группах будет иметь мало отличий, несмотря на разницу хронологического возраста.

В табл. 1 представлены значения концентраций макро- и микроэлементов в различных органах в контрольных группах 14 и 26 мес.

Как видно из табл. 1, достоверно различаются в 14 и 26 мес. лишь концентрации Cd – в почках и селезенке, Co – в селезенке и Mn – в легких, почках и селезенке. Концентрация остальных микро-

элементов не имеет достоверных отличий в контрольных возрастных группах 14 и 26 мес.

В полушариях головного мозга также ранее не было выявлено достоверных различий концентрации микроэлементов между контрольными группами 14 и 26 мес. (Клименко и др., 2001а, б; Клименко, 2004).

Таблица 1. Средняя концентрация макро- и микроэлементов в легких, печени, почках и селезенке у контрольных животных разных возрастов (мкг/г сырого веса)

Элементы	Легкие		Печень		Почки		Селезенка	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Al	5,832	0	0,25	0	1,555	0,38	17,71	11,453
Cd	0,209	0	0	0	0,369	0,117	0,195	0,015
Co	0,244	0	0	0	0,01	0	0,195	0,019
Cu	1,892	0,185	3,474	2,767	3,653	4,177	0,76	0,568
Fe	317,1	241,67	628,8	518,0	201,1	179,67	1017	658
Mg	143,08	115,7	288,05	248,4	199,5	217,0	258	220
Mn	0,484	0,101	1,233	1,049	1,247	1,92	0,544	0,388
Mo	0,238	0	0,182	1,035	0,176	0,313	0,096	0
P	4346	3580	5956	5055,3	4776	5542	6451	6573
Pb	0,868	0	0	0	0	0	0	0
S	3222	2810	4533	4542,3	3099	3263	3155	2709
Zn	19,597	17,533	36,73	28,83	20,317	27,9	22,4	20,4

Примечание: 1 – мыши в возрасте 26 мес.; 2 – мыши в возрасте 14 мес. Достоверные различия ($p < 0,05$) выделены жирным шрифтом.

Полученные результаты свидетельствуют, что различающиеся по хронологическому возрасту животные фактически оказываются сбалансированными по концентрации макро- и микроэлементов в тканях различных органов, что, очевидно, связано с уже рассмотренными особенностями онтогенеза: возрастные периоды 14 и 26 мес. находятся в максимальных экстремумах М-образной кривой, описывающей возрастную динамику биохимических, равно как и нейрофизиологических, паттернов.

Однако при ускоренном радиационном старении происходит ряд существенных изменений в тканях различных органов. Полученные результаты представлены в табл. 2 и 3.

Из результатов, представленных в табл. 2, следует, что ускорение старения в возрасте 14 мес. приводит к достоверному увеличению концентрации Al, Cd и Co в тканях легких, печени, почек и

селезенки, Cu – в тканях легких и селезенки, Fe – только в ткани селезенки, что вполне объяснимо для кроветворного органа. Концентрация Mn возрастает при ускорении старения в легких и селезенке, а Mo – в легких, печени и почках. Важным фактом является снижение концентрации фосфора в селезенке, что свидетельствует о пострадиационном снижении фосфорного (энергетического) обмена в селезенке.

Ранее при сравнении средних значений показателей между контрольными и ускоренно стареющими животными в возрастных группах 14 мес. в левом полушарии головного мозга не было выявлено достоверных различий, однако в правом полушарии достоверно различались концентрации Al и Zn: в экспериментальной группе концентрации этих микроэлементов были достоверно ниже, чем контрольной (Клименко и др., 2001а, б; Клименко, 2004).

Таблица 2. Средняя концентрация макро- и микроэлементов в легких, печени, почках и селезенке у мышей в возрасте 14 мес. при ускоренном радиационном старении (мкг/г сырого веса)

Элементы	Легкие		Печень		Почки		Селезенка	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Al	0	8,06	0	10,122	0,38	7,11	11,453	22,4
Cd	0	0,389	0	0,383	0,117	0,651	0,015	0
Co	0	0,3660	0	0,312	0	0,376	0,019	0
Cu	0,185	3,428	2,767	4,513	4,177	4,135	0,568	1,953
Fe	241,67	232,5	518,0	535,16	179,67	199,1	658	1348,7
Mg	115,7	140,4	248,4	219,83	217,0	179,5	220	293,2
Mn	0,101	0,554	1,049	1,115	1,92	1,238	0,388	0,738
Mo	0	0,443	1,035	1,059	0,313	0,818	0	0
P	3580	3458	5055,3	4490	5542	3883	6573	4956
Pb	0	0	0	0,242	0	0	0	0
S	2810	2527	4542,3	3521	3263	2901	2709	3971
Zn	17,533	22,067	28,83	26,95	27,9	18,233	20,4	24,13

Примечание: 1 – контроль, мыши в возрасте 14 мес.; 2 – модель ускоренного радиационного старения, мыши в возрасте 14 мес. Достоверные различия ($p < 0,05$) выделены жирным шрифтом.

Таблица 3. Средняя концентрация макро- и микроэлементов в легких, печени, почках и селезенке у мышей в возрасте 26 мес. при ускоренном радиационном старении (мкг/г сырого веса)

Элементы	Легкие		Печень		Почки		Селезенка	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Al	5,832	6,824	0,25	7,294	1,555	6,387	17,71	12,25
Cd	0,209	0	0	0,083	0,369	0,222	0,195	0
Co	0,244	0	0	0,005	0,01	0,055	0,195	0
Cu	1,892	3,064	3,474	4,181	3,653	3,308	0,76	0,214
Fe	317,1	246,8	628,8	529,9	201,1	234,4	1017	1233
Mg	143,08	140,4	288,05	218,3	199,5	177,1	258	286
Mn	0,484	0,276	1,233	1,049	1,247	1,092	0,544	0,283
Mo	0,238	0,022	0,182	0,927	0,176	0,391	0,096	0
P	4346	3414	5956	4252	4776	3507	6451	6861
Pb	0,868	0	0	0,621	0	0	0	0
S	3222	2588	4533	3406	3099	2609	3155	3611
Zn	19,597	20,886	36,73	25,742	20,317	18,771	22,4	26,74

Примечание: 1 – контроль, мыши в возрасте 26 мес.; 2 – модель ускоренного радиационного старения, мыши в возрасте 26 мес. Достоверные различия ($p < 0,05$) выделены жирным шрифтом.

Из табл. 3 следует, что ускорение старения приводит к выраженному дисбалансу макро- и микроэлементов в тканях различных органов; наиболее значимым нам представляется факт снижения концентрации фосфора в тканях печени и почек при ускорении старения.

Снижение концентрации фосфора при использовании модели ускоренного радиационного старения наблюдается только в печени и почках, как и снижение концентрации серы. Однако ранее при радиационном облучении организма снижение содержания фосфора зарегистрировано во всех исследованных органах облученных животных, наиболее значительное в селезенке: нарушение биохимии фосфора в печени, почках, селезенке и легких облученных животных является первичной

реакцией тканей на радиационное поражение (Bezek et al., 1990; Chiang et al., 1993, 1997).

В связи с тем, что снижение концентрации фосфора при ускорении старения происходит только в печени и почках, а не во всех исследованных органах, как при радиационном облучении организма, можно говорить о разном механизме воздействия ионизирующей радиации на организм при ускорении старения (облучение головы) и полном облучении всего организма.

В коре больших полушарий головного мозга мышей в возрасте 26 мес. при ускорении старения наблюдаются достоверные различия микроэлементного баланса в правом и левом полушарии: при радиационном старении концентрация макро- и микроэлементов снижается (табл. 4).

Таблица 4. Среднее содержание (мкг/г) микроэлементов в коре правых полушарий в контрольных и экспериментальных группах животных в возрасте 26 мес. ($p < 0,05$)

Микроэлементы	Контроль	Ускоренное старение	<i>p</i>
Al	12,53±1,14	4,63±0,8	0,000986
Cd	0,37±0,002	0,15±0,004	0,004169
Co	0,47±0,0005	0,19±0,006	0,008474
Cu	5,21±0,7	4,08±0,43	0,017804
Mg	193,71±16,14	162,97±14,7	0,011628
Mn	0,72±0,021	0,46±0,032	0,000595
Pb	2,91±0,03	0,00±0,00	0,000171

При сравнении таких же значений в коре левых полушарий в контрольных и экспериментальных группах не выявлено достоверных различий в концентрации Cu и Mg, как в это наблюдается в правых полушариях, однако показано достоверное различие в концентрации фосфора: при ускорении старения его концентрация в левом полушарии достоверно ($p < 0,02$) выше, чем в контрольной группе. Этот факт свидетельствует о смене доминантности полушарий: доминантное полушарие характеризуется более низким (экономичным) энергетическим метаболизмом (Клименко и др., 2001в), а повышение энергетического метаболизма в левом полушарии при ускорении старения превращает его в субдоминантное полушарие с более высоким уровнем энергообмена, о чем и свидетельствует достоверно более высокий уровень фосфора в левом полушарии ускоренно стареющих животных в возрасте 26 мес.

Поскольку фосфат представляет собой универсальную энергетическую «разменную монету» в живых организмах, то можно считать установленным фактом, что первичная реакция на радиационное облучение головы экспериментальных животных во всех исследованных органах и мозговой ткани правого полушария характеризуется

нарушением фосфатного переноса и его активации ионами металлов.

Сравнение концентрации микроэлементов в различных органах при ускорении старения в различных возрастных группах представлено в табл. 5.

Из табл. 5 следует, что ускорение старения приводит к различному изменению концентрации микроэлементов в возрастных группах 14 и 26 мес. если в контрольных группах разных возрастов почти не наблюдалось достоверных различий концентрации макро- и микроэлементов, то при ускорении старения количество различий увеличивается.

Концентрация Al, Cd, Co, Cu, Mn и Mo в различных органах при ускорении старения выше в возрастной группе 14 мес., а концентрация фосфора в селезенке выше в группе 26 мес. Таким образом, макро- и микроэлементный баланс в тканях исследованных органов при ускорении старения различается в возрастных группах 14 и 26 мес.

С целью выяснения вопроса о сходстве или различии физиологического и ускоренного старения было проведено сравнение концентрации макро- и микроэлементов в тканях легких, печени, почек и селезенки животных в возрасте 14 мес. при ускорении старения с контрольной группой 26 мес. (табл. 6).

Таблица 5. Сравнение макро- и микроэлементного баланса в органах экспериментальных животных разных возрастов при ускоренном радиационном старении (средняя концентрация, мкг/г сырого веса)

Элементы	Легкие		Печень		Почки		Селезенка	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Al	6,824	8,06	7,294	10,12	6,387	7,11	12,252	22,4
Cd	0	0,389	0,083	0,383	0,222	0,651	0	0
Co	0	0,366	0,005	0,312	0,055	0,376	0	0
Cu	3,064	3,428	4,181	4,513	3,308	4,136	0,214	1,953
Fe	246,8	232,5	529,9	535,1	234,45	199,1	1233	1348
Mg	140,4	132,2	218,3	219,8	177,1	179,5	286,2	293,2
Mn	0,276	0,554	1,049	1,115	1,092	1,238	0,283	0,738
Mo	0,022	0,443	0,927	1,059	0,391	0,818	0	0
P	3414	3458,5	4252	4490	3507	3883	6861	4956
Pb	0	0	0,621	0,242	0	0	0	0
S	2588	2527	3406	3521	2609	2901	3611	3971
Zn	20,886	22,067	25,742	26,95	18,771	18,233	26,743	24,133

Примечание: 1 – модель ускоренного радиационного старения, мышцы в возрасте 26 мес.; 2 – модель ускоренного радиационного старения, мышцы в возрасте 14 мес. Достоверные различия ($p < 0,05$) выделены жирным шрифтом.

Таблица 6. Средняя концентрация макро- и микроэлементов в легких, печени, почках и селезенке у мышей в возрасте 14 мес. при ускоренном радиационном старении (мкг/г сырого веса)

Элементы	Легкие		Печень		Почки		Селезенка	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Al	5,832	8,06	0,25	10,122	1,555	7,11	17,71	22,4
Cd	0,209	0,389	0	0,383	0,369	0,651	0,195	0
Co	0,244	0,3660	0	0,312	0,01	0,376	0,195	0
Cu	1,892	3,428	3,474	4,513	3,653	4,135	0,76	1,953
Fe	317,1	232,5	628,8	535,16	201,1	199,1	1017	1348,7
Mg	143,08	140,4	288,05	219,83	199,5	179,5	258	293,2
Mn	0,484	0,554	1,233	1,115	1,247	1,238	0,544	0,738
Mo	0,238	0,443	0,182	1,059	0,176	0,818	0,096	0
P	4346	3458	5956	4490	4776	3883	6451	4956
Pb	0,868	0	0	0,242	0	0	0	0
S	3222	2527	4533	3521	3099	2901	3155	3971
Zn	19,597	22,067	36,73	26,95	20,317	18,233	22,4	24,13

Примечание: 1 – контроль, мышцы в возрасте 26 мес.; 2 – модель ускоренного радиационного старения, мышцы в возрасте 14 мес. Достоверные различия ($p < 0,05$) выделены жирным шрифтом.

Если в легких не выявлено достоверных отличий в концентрации макро- и микроэлементов при физиологическом и ускоренном старении, то в тканях печени, почек и селезенки наблюдаются существенные различия: концентрация Al, Cd, Co, Cu, Mn, Mo и Pb при ускоренном старении в 14 мес. выше, чем при физиологическом в 26 мес., только концентрация фосфора и серы в ткани печени при ускоренном старении ниже, чем в контроле при 26 мес.

Изменение концентрации микроэлементов при ускоренном радиационном старении в исследованных органах вносит изменения в систему корреляционных связей между макро- и микроэлементами (табл. 7–10).

Из табл. 7 видно, что ускоренное радиационное старение приводит к разрыву связей между макро- и микроэлементами. Подобный эффект разрыва корреляционных связей при старении мы наблюдали ранее (Клименко и др., 2008, 2009).

Также становится ясно, что достоверных отличий в сопряженности корреляционных связей между макро- и микроэлементами в ускоренно стареющих группах 14 и 26 мес. не наблюдается (табл. 7).

В ткани печени при ускорении старения не наблюдается такого распада связей, как в ткани легких. Наиболее устойчивыми оказываются связи Cu, Fe, S, Zn и P.

Однако сопряженность корреляционных связей между макро- и микроэлементами в ткани печени при ускорении старения в 26 мес. выше, чем в 14 мес. (см. табл. 8).

Из табл. 9 следует, что в ткани почек при ускорении старения в 26 мес. сохраняются связи Cu, Mn, S, P и Zn с остальными макро- и микроэлементами.

Однако сопряженность корреляционных связей между макро- и микроэлементами в ткани почек при ускорении старения выше в 26 мес. в 14 мес. распадаются связи фосфора, серы и цинка с остальными микроэлементами (см. табл. 9).

Сопряженность корреляционных связей в ткани селезенки при ускорении старения в 14 мес. значительно ниже, чем в 26 мес.: происходит перераспределение связей Mg и Cu и распад связей Fe и P с другими макро- и микроэлементами (см. табл. 10).

Таблица 7. Корреляционные связи между концентрациями макро- и микроэлементов в легких у физиологически старых экспериментальных животных и модели ускоренного радиационного старения – экспериментальных животных разного возраста ($p < 0,05$)

Физиологическое старение (26 мес.)	Радиационное старение (26 мес.)	Радиационное старение (14 мес.)
Al – Cd, Co, Fe, Mo, Pb, S, Zn	Al – Cu, Zn	Al – Cd, Co, Mn, Mo, P
Cd – Al, Co, Fe, Mo, Pb, S, Zn	Cd – нет корреляций	Cd – Al, Co, Mo, P
Co – Al, Cd, Fe, Mg, Mo, P, Pb, S Zn	Co – нет корреляций	Co – Al, Cd, Mo, P
Cu – Fe, Mg, Mn, P, S Zn	Cu – Al	Cu – нет корреляций
Fe – Al, Cd, Co, Cu, Mg, Mo, P, Pb, S, Zn	Fe – Mn	Fe – Mn
Mg – Co, Cu, Fe, P, S, Zn	Mg – P	Mg – нет корреляций
Mn – Cu	Mn – Fe	Mn – Fe
Mo – Al, Cd, Co, Fe, Pb, S, Zn	Mo – нет корреляций	Mo – Al, Cd, Co, P
P – Co, Cu, Fe, Mg, S, Zn	P – Mg	P – Al, Cd, Co Mo
Pb – Al, Cd, Co, Fe, Mo, S, Zn	Pb – нет корреляций	Pb – нет корреляций
S – Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mo, P, Pb, Zn	S – нет корреляций	S – нет корреляций
Zn – Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mo, P, Pb, S	Zn – Al	Zn – нет корреляций

Таблица 8. Корреляционные связи между концентрациями макро- и микроэлементов в печени у физиологически старых экспериментальных животных и модели ускоренного радиационного старения – экспериментальных животных разного возраста ($p < 0,05$)

Физиологическое старение (26 мес.)	Радиационное старение (26 мес.)	Радиационное старение (14 мес.)
Al – нет корреляций	Al – Cu, Fe, Mg, Mo, Pb, S, Zn	Al – Fe
Cd – нет корреляций	Cd – Cu, Fe, Mn, Mo, P, S, Zn	Cd – Co, Mg
Co – нет корреляций	Co – нет корреляций	Co – Cd, Fe
Cu – Fe, Mg, Mn, Mo, S, Zn	Cu – Al, Cd, Fe, Mg, Mn, Mo, P, S, Zn	Cu – Mg, Mo, P, S, Zn
Fe – Cu, Mg, Mn, Mo, S, Zn	Fe – Al, Cd, Cu, Mg, Mn, Mo, P, S, Zn	Fe – Al, Co
Mg – Cu, Fe, Mn, Mo, P, S, Zn	Mg – Al, Cd, Cu, Fe, Mn, Mo, P, S, Zn	Mg – Cd, Cu, Mo, P, S, Zn
Mn – Cu, Fe, Mg, Mo, P, S, Zn	Mn – Cd, Cu, Fe, Mg, Mo, P, S, Zn	Mn – нет корреляций
Mo – Cu, Fe, Mg, Mn, Zn	Mo – Al, Cd, Cu, Fe, Mg, Mn, P, S, Zn	Mo – Cu, Mg, P, S, Zn
P – Mg, Mn, S, Zn	P – Cd, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, S, Zn	P – Cu, Mg, Mo, S, Zn
Pb – нет корреляций	Pb – Al	Pb – нет корреляций
S – Cu, Fe, Mg, Mn, P, Zn	S – Al, Cd, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Zn	S – Cu, Mg, Mo, P, Zn
Zn – Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, S	Zn – Al, Cd, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, S	Zn – Cu, Mg, Mo, P, S

Таблица 9. Корреляционные связи между концентрациями макро- и микроэлементов в почках у физиологически старых экспериментальных животных и модели ускоренного радиационного старения – экспериментальных животных разного возраста ($p < 0,05$)

Физиологическое старение (26 мес.)	Радиационное старение (26 мес.)	Радиационное старение (14 мес.)
Al – Cd, Mo	Al – нет корреляций	Al – нет корреляций
Cd – Al, Mo	Cd – Co, Mo	Cd – Mo
Co – Mg, P, S, Zn	Co – Cd	Co – нет корреляций
Cu – Mg, Mn, Mo, P, S, Zn	Cu – Mg, Mn, Mo, S, Zn	Cu – Mg, S
Fe – Mg, Zn	Fe – P, Zn	Fe – Mn, Zn
Mg – Co, Cu, Fe, Mn, Mo, P, S, Zn	Mg – Cu, Mn, Mo, P, S, Zn	Mg – Cu
Mn – Cu, Mg, Mo, P, S, Zn	Mn – Cu, Mg, Mo, S, Zn	Mn – Fe
Mo – Al, Cd, Cu, Mg, Mn, S, Zn	Mo – Cd, Cu, Mg, Mn, Zn	Mo – Cd
P – Co, Cu, Mg, Mn, S, Zn	P – Fe, Mg, S, Zn	P – нет корреляций
Pb – нет корреляций	Pb – нет корреляций	Pb – нет корреляций
S – Co, Cu, Mg, Mn, Mo, P, Zn	S – Cu, Mg, Mn, P, Zn	S – Cu
Zn – Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, S	Zn – Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, S	Zn – Fe

Таблица 10. Корреляционные связи между концентрациями макро- и микроэлементов в селезенке у физиологически старых экспериментальных животных и модели ускоренного радиационного старения – экспериментальных животных разного возраста ($p < 0,05$)

Физиологическое старение (26 мес.)	Радиационное старение (26 мес.)	Радиационное старение (14 мес.)
Al – Cd, Fe	Al – Fe, Mg, Mn, S, Zn	Al – Cu
Cd – Al, Co, Mn, Mo	Cd – нет корреляций	Cd – нет корреляций
Co – Cd, Mn, Mo	Co – нет корреляций	Co – нет корреляций
Cu – Mg, P, S, Zn	Cu – Mn	Cu – Al, Mg, S
Fe – Al	Fe – Al, Mg, P, S, Zn	Fe – нет корреляций
Mg – Cu, P, S, Zn	Mg – Al, Fe, P, S, Zn	Mg – Cu, S, Zn
Mn – Cd, Co, Mo	Mn – Al, Cu	Mn – нет корреляций
Mo – Cd, Co, Mn	Mo – нет корреляций	Mo – нет корреляций
P – Cu, Mg, S, Zn	P – Fe, Mg, S, Zn	P – нет корреляций
Pb – нет корреляций	Pb – нет корреляций	Pb – нет корреляций
S – Cu, Mg, P, Zn	S – Al, Fe, Mg, P, Zn	S – Cu, Mg, Zn
Zn – Cu, Mg, P, S	Zn – Al, Fe, Mg, P, S	Zn – Cu, Mg, S

При сравнении системы корреляционных связей между макро- и микроэлементами в контрольной и экспериментальной группах животных в тканях селезенки, печени, легких, почек и в полушариях головного мозга наблюдается определенное сходство. Как в коре больших полушарий головного мозга, так и в ткани исследованных органов наиболее стабильной оказывается связь серы и цинка с остальными макро- и микроэлементами. Эта связь почти всегда сохраняется при ускоренном радиационном старении. Также достаточно стабильна связь микроэлементов с фосфором, она в большинстве случаев не выводится из системы корреляционных связей при ускорении старения. Можно сделать заключение об интегрированности процесса ускоренного радиационного старения мозга и исследованных органов. Традиционно отдавая управляющую функцию ЦНС, можно заключить, что старение мозга запускает процесс старения органов.

ВЫВОДЫ

1. При использовании модели ускоренного радиационного старения в печени и почках происходит снижение концентрации фосфора и серы, концентрация остальных макро- и микроэлементов в легких, печени, почках и селезенке при ус-

корении старения увеличивается в экспериментальных группах 14 и 26 мес.

2. При использовании модели ускоренного радиационного старения в коре больших полушарий головного мозга мышей в возрастных группах 14 и 26 мес. происходит снижение концентрации макро- и микроэлементов.

3. При использовании модели ускоренного радиационного старения наблюдается повышение концентрации фосфора в коре левого полушария, что свидетельствует о повышении в нем энергетического метаболизма и смене доминантности полушарий, как это было показано ранее (Обухова и др., 1997). Данный факт свидетельствует о различной чувствительности полушарий к радиационному воздействию.

4. При ускорении старения изменяется структура корреляционных связей между микроэлементами: эти связи различаются в правом и левом полушариях, что, с одной стороны, свидетельствует о включении микроэлементного баланса в механизм старения мозга, а с другой – подтверждает ранее сделанные выводы о различной чувствительности полушарий к радиационному воздействию.

5. При ускоренном радиационном старении нарушается система корреляционных связей между микроэлементами в тканях селезенки, легких, печени и почек. Наиболее характерным при-

знаком изменения корреляционных связей является их распад в ткани легких при ускорении старения и перераспределение в тканях селезенки, печени и почек.

6. Ускоренное радиационное старение мозга и исследованных органов являются синхронизированными и интегрированными процессами, в которых ЦНС принадлежит функция запуска процесса старения.

ЛИТЕРАТУРА

- Диксон М., Уэбб Э. Ферменты. М.: Мир, 1982. Т. 1–3. 1200 с.
- Ещенко Н.Д. Энергетический обмен в головном мозге // Биохимия мозга. Под ред. И.П. Ашмарина. СПб., 1999. С. 124–168.
- Зотин А.И., Зотина Р.С. Феноменологическая теория развития, роста и старения организма. М.: Наука, 1993. 364 с
- Иванов К.П. Биоэнергетика и температурный гомеостазис. Л.: Наука, 1972. 169 с.
- Иванов К.П. Основы энергетика организма. 1. Общая энергетика, теплообмен и терморегуляция. Л.: Наука, 1990. 307 с.
- 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., Деев А.И., Протасова О.В., Конрадов А.А., Фокин В.Ф. Системная организация функциональной межполушарной асимметрии. Зеркало асимметрии // Биофизика. 1999а. Т. 44. № 5. С. 916–920.
- Клименко Л.Л., Деев А.И., Протасова О.В., Конрадов А.А., Фокин В.Ф., Пирузян Л.А. Синхронизация изменений уровня постоянного потенциала и концентрации продуктов перекисного окисления липидов головного мозга в онтогенезе крыс // Биофизика. 1999б. Т. 44. № 3. С. 540–544.
- 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. Акад. 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., Обухова Л.К., Фокин В.Ф. Разрыв корреляционных связей между уровнями при старении системы функциональной межполушарной асимметрии // Клиническая геронтология. 2009. Т. 15. № 8–9. С. 117.
- Клименко Л.Л., Обухова Л.К., Деев А.И., Протасова О.В., Комарова М.Н., Фокин В.Ф., Пирузян Л.А. Нейрофизиологические и биохимические паттерны функциональной межполушарной асимметрии мышей при нормальном и ускоренном старении // Клиническая геронтология. 2001а. Т. 7. № 5–6. С. 30–34.
- Клименко Л.Л., Протасова О.В., Обухова Л.К., Комарова М.Н., Пирузян Л.А. Динамика уровня постоянного потенциала и микроэлементов в полушариях головного мозга мышей при нормальном и ускоренном старении // Клиническая геронтология. 2001б. Т. 7. № 7. С. 23–28.
- Клименко Л.Л., Обухова Л.К., Деев А.И., Протасова О.В., Комарова М.Н., Фокин В.Ф. Системные паттерны функциональной межполушарной асимметрии мышей при нормальном и ускоренном старении // Асимметрия. 2008. Т. 2. № 2. С. 21–31.
- Клименко Л.Л., Протасова О.В., Конрадов А.А., Фокин В.Ф., Пирузян Л.А. Микроэлементы в нейрофизиологических механизмах формирования межполушарной асимметрии // Известия АН. Сер. Биология. 1995. № 4. С. 422–429.
- Клименко Л.Л., Протасова О.В., Обухова Л.К., Комарова М.Н., Пирузян Л.А. Динамика уровня постоянного потенциала и микроэлементов в полушариях головного мозга мышей при нормальном и ускоренном старении // Клиническая геронтология. 2001. Т. 7. № 7. С. 23–28.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Лемешко В.В., Шерматов К., Калиман П.А., Вихерт А.М. Возрастные изменения активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в цитозоле и митохондриях печени крыс // Бюллетень экспериментальной биологии. 1981. Т. 91. № 9. С. 310–311.
- Обухова Л.К., Клименко Л.Л., Соловьева А.С. Изменение функциональной моторной асимметрии при старении и после облучения // Известия АН. Сер. Биология. 1997. № 3. С. 315–319.
- Пригожин И.С. Введение в термодинамику необратимых процессов. М.: Изд-во иностр. лит., 1960. 127 с.
- Пригожин И.С. Порядок из хаоса. М.: Прогресс, 1986. 432 с.
- Фролькис В.В. Старение мозга. Л.: Наука, 1991. 276 с.
- Эйхгорн Г. Неорганическая биохимия. М.: Мир, 1978. 624 с.
- Atkinson D.E. Cellular energy metabolism and its regulation. NY: Acad. press, 1977. P. 293.
- Bezek, S., Trnovec T., Scasnar V., Durisova M., Kukan M., Kallay Z., Laginova V., Svoboda V. Irradiation of the head by ^{60}Co opens the blood-brain barrier for drugs in rats // *Experientia*. 1990, 46(10):1017–1020.
- Black M.S., Tomas M.B., Browner R.F. Determination of metal chelates by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry and application to biological materials // *Anal Chem*. 1981, 53(14):2224–2228.
- 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.
- Chiang C.S., McBride W.H., Withers H.R. Myelin-associated changes in mouse brain following irradiation // *Radiother Oncol*. 1993, 27(3):229–236.
- Nakagawa N. Studies on changes in trace elements of the brain related to aging // *Hokkaido Igaku Zasshi*. 1998, 73(2):181–199.
- Nanella A., Geremia E., Urso G., Tiriolo P., Di Silvestro J., Grimaldi R., Pinturo R.A. Superoxide dismutase activities in aging rat brain // *Ital J Biochem*. 1980, 29(6):473–481.
- Owen D.B. Handbook of statistical tables. London: Pergamon Press, 1962. 529 p.
- 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.

Rao C.R. Linear statistical inference and its applications. N.Y.: London: Sidney: J. Wiley and Sons, Inc, 1965. 548 p.

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.

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.

Tayarani I., Cloez I., Clement M., Bourre J. Antioxidant enzymes and related trace elements in aging brain capillaries and choroid plexus // *J Neurochem.* 1989, 53(3):817–824.

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

DYNAMICS OF MACRO- AND TRACE ELEMENT CONCENTRATIONS IN MURINE ORGANS AT TWO TYPES OF BODY 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. Concentration of chemical elements Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Pb, S and Zn in cerebral cortex, liver, kidney, lung and spleen of mice during physiological and accelerated radiation aging was studied using atomic emission spectrometry with inductively coupled argon plasma (ICP-AES). The control and experimental animals were aged 14 and 26 months. To create a model of accelerated aging, head of the mice was exposed to X-ray irradiation in the dose of 7 Gy (with body closed by 9 mm steel screen).

The study has revealed that concentration of macro- and trace elements in the tissues has no significant difference along physiological aging of the animals. However, when accelerating aging, concentration of phosphorus and sulfur in the liver and kidney was decreased, while concentration of other macro- and trace elements in the lungs, liver, kidney and spleen was increased in experimental groups of 14 and 26 months. It is known that violation of phosphorus metabolism in the liver of irradiated animals is the primary tissue response to radiation injury, including radiation aging.

In the cerebral cortex of mice at the age of 26 months at accelerating aging significant differences in elemental balance were observed: in right hemisphere the cortical concentration of Al, Cd, Co, Cu, Mg, Mn and Pb were significantly lower than in controls. At the same time, in left cerebral hemispheres of the control and experimental animals no significant differences were revealed in cortical concentrations of Cu and Mg, but in phosphorus concentration a difference was found: at the accelerated aging its concentration was significantly ($p < 0.02$) higher than in the control group. Since phosphate is a universal energy carrier in living organisms, it can be argued that the primary response to the radiation exposure of the head of experimental animals in all the investigated organs and the brain tissue is characterized by disturbance of phosphate transport and impairment of its activation by metal ions.

Correlation analysis showed that acceleration of aging changes the structure of correlations between trace elements. The connections differ in right and left hemispheres. This, on the one hand, indicates the inclusion of elemental balance in the mechanism of brain aging, and, on the other hand, suggests different sensitivity of the hemispheres to radiation. The accelerated radiation aging breaks the system of correlations between trace elements in the spleen, lungs, liver and kidneys.

Thus, accelerated radiation aging of brain, liver, lungs, kidneys and spleen are integrated synchronous processes, activated from the central nervous system.

KEYWORDS: trace elements, senescence, accelerated radiation aging, cerebral cortex, brain, liver, kidneys, lungs, spleen.

REFERENCES

Dikson 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).

Zotin A.I., Zotina R.S. [Phenomenological theory of body development, growth and aging]. Moscow: Nauka, 1993 (in Russ).

Ivanov K.P. [Bioenergetics and thermal homeostasis]. Leningrad: Nauka, 1972 (in Russ).

- Ivanov K.P.* [Fundamentals of body energy exchange. 1. Total energy, thermal exchange and thermoregulation]. Leningrad: Nauka, 1990 (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., Deev A.I., Protasova O.V., Konradov A.A., Fokin V.F.* // *Biofizika*. 1999, 44(5):916–920 (in Russ).
- Klimenko L.L., Deev A.I., Protasova O.V., Konradov A.A., Fokin V.F., Piruzyan L.A.* // *Biofizika*. 1999, 44(3):540–544 (in Russ).
- Klimenko L.L.* // *Bogolepov N.N., Fokin V.F.* (eds.). [Functional hemispheric asymmetry]. Moscow: Nauchnyy mir, 2004:242–302 (in Russ).
- Klimenko L.L., Deev A.I., Protasova O.V., Obukhova L.K., Fokin V.F.* // *Klinicheskaya gerontologiya*. 2009, 15(8–9):117 (in Russ).
- Klimenko L.L., Obukhova L.K., Deev A.I., Protasova O.V., Komarova M.N., Fokin V.F., Piruzyan L.A.* // *Klinicheskaya gerontologiya*. 2001, 7(5–6):30–34 (in Russ).
- Klimenko L.L., Protasova O.V., Obukhova L.K., Komarova M.N., Piruzyan L.A.* // *Klinicheskaya gerontologiya*. 2001, 7(7):23–28 (in Russ).
- Klimenko L.L., Obukhova L.K., Deev A.I., Protasova O.V., Komarova M.N., Fokin V.F.* // *Asimetriya*. 2008, 2(2):21–31 (in Russ).
- Klimenko L.L., Protasova O.V., Konradov A.A., Fokin V.F., Piruzyan L.A.* // *Izvestiya AN Ser Biol*. 1995, 4:422–429 (in Russ).
- Klimenko L.L., Protasova O.V., Obukhova L.K., Komarova M.N., Piruzyan L.A.* // *Klinicheskaya gerontologiya*. 2001, 7(7):23–28 (in Russ).
- Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Lemeshko V.V., Shermatov K., Kaliman P.A., Vikhert A.M.* // *Byullyuten' eksperimental'noy biologii*. 1981, 91(9):310–311 (in Russ).
- Obukhova L.K., Klimenko L.L., Solov'eva A.S.* // *Izvestiya AN Ser Biol*. 1997, 3:315–319 (in Russ).
- Prigogine I.S.* [Introduction to the thermodynamics of irreversible processes]. Moscow, 1960 (in Russ).
- Prigogine I.S.* [Order from Chaos]. Moscow: Progress, 1986 (in Russ).
- Frolkis V.V.* [Brain aging]. Leningrad: Nauka, 1991 (in Russ).
- Eichhorn G.* [Inorganic biochemistry]. Translated from English. Moscow: Mir, 1978 (in Russ).
- Atkinson D.E.* Cellular energy metabolism and its regulation. NY: Acad. press, 1977.
- Bezek, S., Trnovec T., Scasnar V., Durisova M., Kukan M., Kallay Z., Laginova V., Svoboda V.* // *Experientia*. 1990, 46(10):1017–1020.
- Black M.S., Tomas M.B., Browner R.F.* // *Anal Chem*. 1981, 53(14):2224–2228.
- 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.
- Chiang C.S., McBride W.H., Withers H.R.* // *Radiother Oncol*. 1993, 27(3):229–236.
- Nakagawa N.* // *Hokkaido Igaku Zasshi*. 1998, 73(2):181–199.
- Nanella A., Geremia E., Urso G., Tiriolo P., Di Silvestro J., Grimaldi R., Pinturo R.A.* // *Ital J Biochem*. 1980, 29(6):473–481.
- Owen D.B.* Handbook of statistical tables. London: Pergamon Press, 1962.
- Palm R., Wahlstrom G., Hallmans G.* // *La Anim*. 1990, 24(3):240–245.
- Rao C.R.* Linear statistical inference and its applications. NY: London: Sidney: J. Wiley and Sons, Inc, 1965.
- Saito T., Itoh T., Fujimura M., Saito K.* // *Brain Res*. 1995, 695(2):240–244.
- 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.
- Tayarani I., Cloez I., Clement M., Bourre J.* // *J Neurochem*. 1989, 53(3):817–824.
- Wheller K.T., Wierowski S.V., Ritter P.* // *Int Radiat Biol*. 1981, 40:293.