

Х.К. Мурадян, Н.О. Утко, Т.Г. Мозжухіна, І.М. Пішель, О.Я. Літошенко, В.В. Безруков, В.Е. Фрайфельд

## Кореляційна залежність між газообміном, температурою тіла та вмістом мітохондріального білка печінки мишей

*С помощью двух- и трехмерных методов статистики проанализированы корреляционно-регрессионные связи между системами газообмена, терморегуляции и митохондриального дыхания у мышей. При использовании парных линейных методов анализа значимых корреляционных связей между изученными показателями не выявлено. Наличие таких связей становится очевидным при использовании нелинейных трехмерных методов анализа, для которых коэффициенты множественной корреляции доходят до 0,7- 0,8 и выше. Анализ регрессионных уравнений показывает, что при низких значениях скорость газообмена положительно коррелирует с температурой тела. Однако, начиная с определенных величин, между скоростью газообмена и температурой тела преобладающими становятся отрицательные отношения.*

### ВСТУП

Відомо, що між газообміном, терморегуляцією та мітохондріальним диханням існують тісні функціональні залежності. Феноменологічні особливості таких взаємовідношень показані на різних експериментальних моделях [1, 3-8]. Разом з тим необхідно визнати, що аналіз кількісного аспекту таких регуляторних взаємозв'язків суттєво відрізняється від феноменологічного.

Слід також зазначити, що складний характер взаємовідношень між цими біологічними змінними робить виправданим вивчення зв'язку між ними за допомогою як традиційно більш поширених парних лінійних методів, так і багатомірних нелінійних методів статистики.

Мета роботи – за допомогою дво- та тривимірних методів аналізу вивчити кореляційно-регресивні взаємозв'язки між швидкості споживання кисню ( $V_{O_2}$ ), виділення вуглекислого газу ( $V_{CO_2}$ ), температури тіла (ТТ) і

вмісту мітохондріального білка (МБ) печінки мишей.

Вибір останнього показника зумовлений тим, що вміст МБ у першому наблизенні характеризує кількість мітохондрій і, отже, функціональне навантаження на одиничну мітохондрію.

### МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 15 статевозрілих (3-5 міс) самицях мишей лінії СВА, яких утримували за стандартних умов нашого віварію протягом багатьох років. Швидкість споживання кисню та виділення вуглекислого газу визначали за допомогою відповідних блоків газоаналізатора Gerb-Minhardt (Нідерланди), а ТТ- за допомогою електричного термометра з мініатюрним напівпровідниковим датчиком [2]. Мітохондрії виділили МБ згідно з Vercesi та співавт. [10]. Вміст білка в печінці вимірювали згідно з методом Lowry [9]. Результати оброблено за допомогою програми "STATISTICA".

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З огляду на складність взаємовідношень досліджуваних показників, вважалось правомірним використання як дво-, так і тривимірних статистичних методів аналізу. Проведені за допомогою парної лінійної регресії та кореляції оцінки показали, що між досліджуваними показниками газообміну та терморегуляції не вдається знайти статистично значимих кореляційних зв'язків, хоча для аналізованих систем у цілому були характерні слабкі позитивні кореляційні залежності. Так, коефіцієнти кореляції ТТ із  $Vo_2$  чи  $Vco_2$  були майже ідентичні:  $r=0,30$  і  $r=0,29$  відповідно (рис.1).

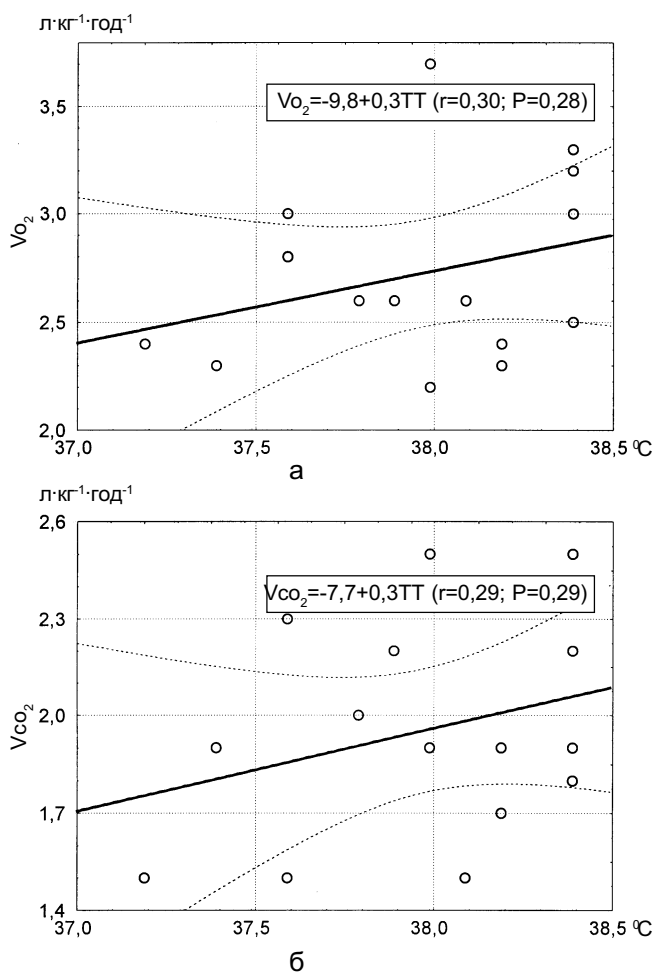


Рис. 1. Залежність між швидкістю поглинання кисню (а), виділення вуглекислого газу (б) та температурою тіла у мишей.

Аналогічні оцінки для МБ указують на наближені до нуля значення коефіцієнтів кореляції і, отже, на практично повну відсутність лінійних кореляційних зв'язків між вмістом МБ і  $Vo_2$  чи  $Vco_2$  (рис.2). Не виключено, що фактори, які регулюють зв'язок між системами газообміну, терморегуляції та мітохондріального окиснення, є мішенями для надто великого числа керуючих позитивних і негативних сигналів. У результаті такої безлічі різноспрямованих стимулів сумарна лінійна кореляційна залежність стає статистично незначущою.

Ці, а також деякі інші міркування дозволяють припустити, що зв'язки між системами газообміну, терморегуляції та мітохон-

дріального дихання можуть бути занадто складні для їхньої адекватної оцінки за допомогою парних лінійних методів регресії та кореляції. У цьому розумінні тривимірні нелінійні методи мають більшу "ступінь свободи" і тому можуть виявитися більш придатними. На рис. 3 наведено тривимірні поверхні, а в рівняннях 1 і 2 показано відповідні рівняння множинної регресії, що описують залежність ТТ від МБ та швидкості газообміну.

$$TT = 28,5 + 5,8 Vo_2 - 0,02MB - 0,1 Vo_2 \cdot MB - 0,8 Vo_2^2 + 0,02MB^2 \quad (R=0,86) \quad (1)$$

$$TT = 35,2 + 1,7 Vco_2 + 0,2MB - 0,1 Vco_2 \cdot MB - 0,2 Vco_2^2 + 0,01MB^2 \quad (R=0,70) \quad (2)$$

З наведених коефіцієнтів множинної кореляції ( $R=0,86$  для  $Vo_2$  і  $R=0,70$  для  $Vco_2$ ) випливає, що тривимірні поверхні (див.рис. 3) більше відповідають одержаним результатам, ніж рівняння, отримані при аналізі парних лінійних методів (див. рис.1 і 2).

Слід зазначити, що у разі більш детального аналізу рівнянь множинної регресії, лінійні компоненти незалежних змінних мають позитивні коефіцієнти, тоді як їхні квадратичні компоненти негативні. Це означає, що зі збільшенням  $Vo_2$  чи  $Vco_2$  ТТ спочатку повинна підвищуватися через великі та позитивні внески лі-

нійних компонентів (див. коефіцієнти регресії при  $Vo_2$  чи  $Vco_2$ ). Однак, починаючи з певних значень швидкості газообміну, негативний внесок квадратичного компоненту (див. коефіцієнти при  $Vo_2^2$  і  $Vco_2^2$  рівнянь 1 і 2) стане перевищувати позитивний внесок лінійного компоненту, в результаті чого ТТ повинна знижуватися. Розрахунки окремої похідної в рівнянні 1 [ $\delta TT / \delta(Vo_2) = 0$ ] показують, що таке критичне значення показника  $Vo_2$  становить  $3,28 \text{ л} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{год}^{-1}$ , а відповідна йому ТТ дорівнює  $38,16^\circ\text{C}$ . Аналогічні значення для  $Vco_2$  і ТТ, отримані після частинного диференціювання рівняння 2, становили  $2,48 \text{ л} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{год}^{-1}$  і  $38,04^\circ\text{C}$  відповідно.

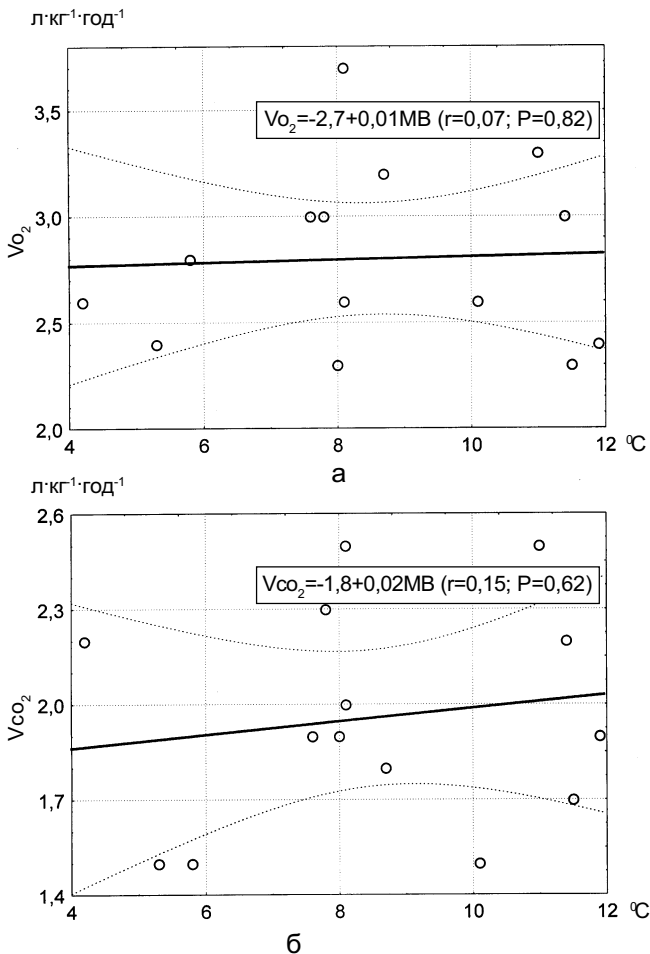


Рис.2. Залежність між швидкістю поглинання кисню (а), виділення вуглекислого газу (б) та вмістом мітохондріального білка (МБ, тканини) печінки мишей.

Зниження ТТ при збільшенні швидкості газообміну вище за вказані критичні значення  $Vo_2$  і  $Vco_2$  може наступити, наприклад, завдяки поєднаному включенню систем посилення тепловіддачі організму. У цілому, таке “обмеження” стимулювального ефекту в діапазоні високих значень повинне бути важливим для температурного гомеостату, який, як відомо, особливо уразливий до відхилення регульованого ним показника вище від критичних значень. Слід зазначити, що порівняно з  $Vo_2^2$  внесок  $Vco_2^2$  менший, причому настільки, що відповідна поверхня більше нагадує площину, ніж тривимірну фігуру. З цього може випливати, що підключення систем посилення тепловіддачі, перш за все, повинне орієнтуватися на  $Vo_2$ , ніж на  $Vco_2$  (див.рис.3,б).

Таким чином, результати кореляційно-регресивного аналізу показують, що системи газообміну, ТТ і мітохондріального дихання відрізняються низькими коефіцієнтами лінійної парної кореляції. Така ситуація, ймовірно, виникає через те, що досліджувані показники стають мішенню для різних регуляторних факторів із позитивними чи негативними ефектами. У результаті, сумарний їхній вплив, відображений у коефіцієнтах парної кореляції, статистично незначимий. На користь такого припущення свідчить і те, що використання тривимірного нелінійного аналізу виявляє дуже високі коефіцієнти множинної регресії ( $R > 0,7-0,8$ ). Це вказує на суттєву роль нелінійних компонентів і факторів спільної дії в підтримці регуляторних зв'язків між системами газообміну та терморегуляції. Виходячи з позитивних значень коефіцієнтів лінійних компонентів при  $Vo_2$  і  $Vco_2$  і негативних коефіцієнтів квадратичних компонентів при  $Vo_2^2$  і  $Vco_2^2$  рівнянь 1 і 2, для зв'язку між ТТ і газообміном характерне “обмеження” стимулювального ефекту в діапазоні значень  $Vo_2$  і

$V_{CO_2}$  вищих від 3,28 і 2,48 л·кг<sup>-1</sup>·год<sup>-1</sup> відповідно і ТТ вищого ніж 38°C.

**Kh. Muradjan, N. Utko, T.G. Mozzhukhina, I.N. Pishel, A.Y. Litoshenko, V.V. Bezrukov, V. Fraifeld**

### CORRELATION BETWEEN GASEOUS EXCHANGE RATE, BODY TEMPERATURE, AND MITOCHONDRIAL PROTEIN CONTENT IN LIVER OF MICE

Correlative and regressive relations between the gaseous exchange, thermoregulation and mitochondrial protein content were analyzed by two- and three-dimensional statistics in mice. It has been shown that the pair wise linear methods of analysis did not reveal any significant correlation between the parameters under exploration. However, it became evident at three-dimensional and non-linear plotting for which the coefficients of multivariable correlation reached and even exceeded 0,7-0,8. The calculations based on partial differentiation of the multivariable regression equations allow to conclude that at certain values of  $V_{O_2}$ ,  $V_{CO_2}$  and body temperature negative relations between the systems of gaseous exchange and thermoregulation become dominating.

*Institute of Gerontology Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev;*

*Institute Ben-Gurion in Negev, Ber-Sheva, Israel*

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Иванов К.П. Биоэнергетика и температурный гомеостазис. - Л.: Наука. 1972. - С. 172.
2. Тимченко А.Н., Мозжухина Т.Г., Мурадян Х.К. Влияние гипергравитационного стресса на выживаемость, газообмен, терморегуляцию, синтез РНК и белка у мышей разного возраста // Пробл. старения и долголетия. - 1996. - 6, N 2. - С.145-150.
3. Berner N.J. Oxygen consumption by mitochondria from an endotherm and an ectotherm // Comp. Biochem. and Physiol. - 1999. - 124, N 1. - P.25-31.
4. Cypser J.R., Johnson T.E. Multiple stressors in Caenorabditis elegans induce stress hormesis and extended longevity // J. Gerontol. - 2002. - 57, N 3. - P.B109-B114.
5. Echtay K.S., Roussel D., St-Pierre J. et al. Superoxide activates mitochondrial uncoupling proteins // Nature. - 2002. - 415, N 6867. - P. 96-99.
6. Ferguson R.A., Ball D., Sargeant A.J. Effect of muscle temperature on rate of oxygen up-

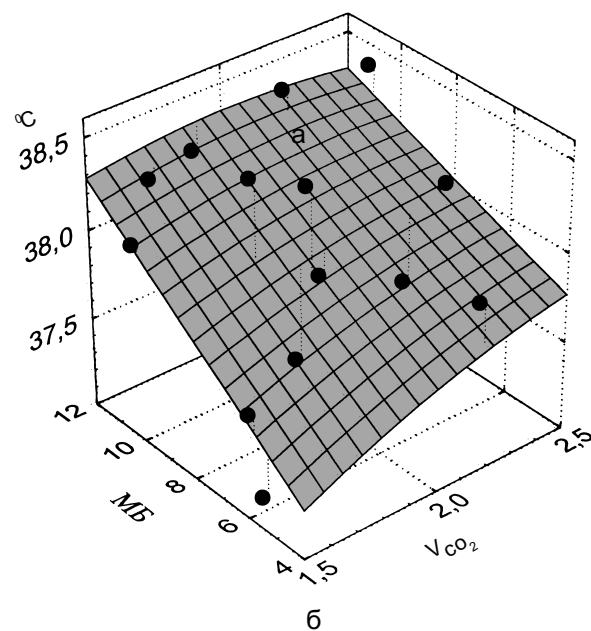
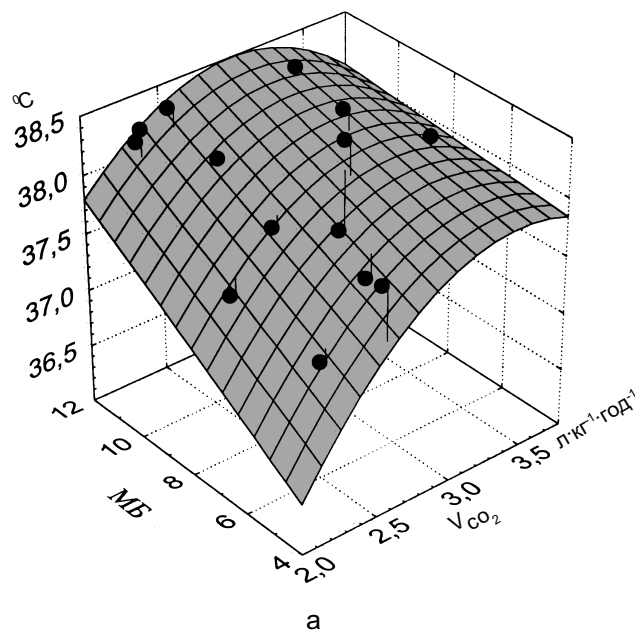


Рис.3. Залежність між температурою тіла, вмістом мітохондріального білка (МБ) та швидкістю поглинання кисню (а) або виділення вуглекислого газу (б).

- take during exercise in humans at different contraction frequencies // J. Exp. Biol.- 2002.- **205**, N 7.- P. 981-987.
7. Frolkis V.V., Muradian Kh.K. Life span prolongation // Boca Raton: CRC Press, 1991. – p. 425.
8. Jentjens R.L., Wagenmakers A.J., Jeukendrup A.E. Heat stress increases muscle glycogen use but reduces the oxidation of ingested carbohydrates during exercise // J. Appl. Physiol.- 2002.- **92**, N 4.- P.1562-1572.
9. Lowry O.H., Rosenbrough N.H., Farr A.L., Randall J.R. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J.Biol. Chem. – 1951.-**193**.- P. 265-275.
10. Vercesi A., Reynafarje B., Lehninger A.L. Stoichiometry of H<sup>+</sup> ejection and Ca<sup>2+</sup> uptake coupled to electron transport in rat heart mitochondria // J.Biol. Chem.- 1978.- **253**.- P.6379-6385.

*Ин-т геронтології АМН України, Київ;  
Ин-т Бен-Гурион у Негеві, Бер-Шева, Ізраїль*

*Матеріал надійшов  
до редакції 5.03.2002*