



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **49014** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61B 10/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ТРИВАЛОСТІ ЖИТТЯ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ**

1

2

(21) u200911524

(22) 12.11.2009

(24) 12.04.2010

(46) 12.04.2010, Бюл.№ 7, 2010 р.

(72) БЕЗРУКОВ ВЛАДИСЛАВ ВІКТОРОВИЧ, ПА-
РАМОНОВА ГАЛИНА ІВАНІВНА, БАДОВА ТЕТЯНА
ОЛЕКСАНДРІВНА(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГЕРОН-
ТОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

(57) Спосіб прогнозування індивідуальної тривалості життя лабораторних щурів шляхом оцінки фізіологічних показників, який **відрізняється** тим, що щурів поміщають у барокамеру і визначають час життя на "смертельному майданчику" та при реєстрації часу життя до 5 хвилин у щура прогноують майбутню тривалість життя до 23 місяців, а при реєстрації часу життя більше 15 хвилин - до 27міс.

Корисна модель відноситься до експериментальної медицини, зокрема до способів визначення функціонального стану тварин, що розглядається як критерій прогнозування майбутньої тривалості життя (ТЖ), використовуваний, переважно, в геронтологічних дослідженнях для оцінки геропротекторних, фармакологічних впливів і може використовуватися у фізіології, фармакології, радіобіології для оцінки віддалених ефектів дії лікарських засобів. Прогнозування майбутньої індивідуальної тривалості життя, що ґрунтується на показниках (біомаркерах), отриманих у молодому віці, є важливою проблемою для вивчення процесу старіння.

Як біомаркери старіння були вивчені різні показники - маса тіла (Miller R.A., Harper J.M., Galecki A., Burke D. //Big mice die young: early life body weight predicts longevity in genetically heterogeneous mice. Aging Cell. 2002. - №1. - P.22-29), швидкість денатурації колагену, функція нирок (Harrison D.E., Archer J.R. Physiological assays for biological age in mice: relationship of collagen, renal function, and longevity // Exp. Aging Res. - 1983 Winter. - №9(4). - P.245-251) та ін. Всі ці показники змінюються з віком, проте не відображають гетерогенність популяції залежно від генотипу.

Найближчим прототипом є спосіб прогнозування індивідуальної ТЖ у гетерогенній популяції лабораторних мишей, в якому як біомаркер використовується визначення співвідношень типів Т-лімфоцитів (CD4, CD4P, CD4M, CD4V, CD8, CD8M, CD8P) у віці 8 і 18 місяців (Swindell W.R., Harper J.M., Miller R.A. How Long Will My Mouse Live? Machine Learning Approaches for Prediction of

Mouse Life Span // J. Gerontology. Series A: Biol. and Med. Sci. - 2008. - v.63. - P.895-906). Проте цей спосіб вимагає складного математичного аналізу і спеціального устаткування (двоколірна проточна цитометрія), що веде до затрат часу і коштів. Крім того, як вказують автори, цей метод дозволяє прогнозувати індивідуальну тривалість життя лише в 35% випадків.

У основу даної корисної моделі поставлено завдання розробити спосіб прогнозування індивідуальної ТЖ лабораторних щурів за допомогою визначення показника стійкості до гіпоксії, оскільки саме стан гіпоксії супроводжує процес старіння. Вивчення функціонального стану тварин дозволяє виділити з популяції особин з високою і низькою ТЖ. Метою корисної моделі є спрощення способу. Прогнозування майбутньої ТЖ лабораторних щурів здійснюється шляхом однократного визначення стійкості до гіпоксії.

Спосіб здійснюється таким чином.

Щура у віці 6-8міс, що знаходиться на стандартному раціоні віварію, поміщають у барокамеру і створюють мінімальне розрідження атмосфери, яка викликає загибель всіх тварин. Для щурів ця величина становить 19,33кПа, що приблизно відповідає висоті 11500-12000м над рівнем моря. Умовно таке розрідження атмосферного тиску називають «смертельним майданчиком», тому що ці умови призводять до загибелі всіх тварин, однак час настання смерті залежить від функціонального стану окремих особин і може значно відрізнитися, що дозволяє виділити з популяції високо і низько стійких до гіпоксії особин. Крім того, середній час перебування тварин на висоті залежить від швид-

(19) **UA** (11) **49014** (13) **U**

кості «підйому» (розрідження) - чим швидкість більша, тим менше час життя тварин на висоті. Загально прийнято є швидкість підйому 50м/с. При використанні дуже високих швидкостей підйому (~180м/с; підйом на висоту за 1хв.) моделюється гіпоксія, при якій не встигають розвинути адаптаційні реакції. При швидкостях 36м/с і нижче адаптаційні реакції, навпаки, виявляються і дають істотний розкид даних (Лук'янчук В. Д., Савченкові Л.В., Немитих О.Д., Радіонов В.М. Пошук і експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів. Методичні рекомендації. Київ, 2002. - 27с). При моделюванні гострої гіпобаричної гіпоксії реєструють час життя ($T_{ж}$, хв.) на «смертельному майданчику», який обчислюється від моменту підйому на площадку до появи другого агонального вдиху, після чого здійснюють негайний "спуск", що приводить до відновлення дихання і нормального стану тварини.

Спостереження за виживанням тварин, з фік-

сацією дати смерті проводять у двох групах щурів, що розрізняються за стійкістю до гіпоксії в 3 рази: 1 група (низько стійкі) – $T_{ж}$ - менше 5хв., 2 група (високо стійкі) - $T_{ж}$ - більше 15хв. У дослідах, проведених на 100 щурах група низько стійких тварин складала 15,7%, а група високо стійких - 22,8%. Середня ТЖ в 1 групі складала 20,2міс, максимальна - 23міс. У 2 групі ці показники склали 23міс. і 27міс, відповідно. Розрахунок залежності індивідуальної ТЖ від часу виживання на «смертельному майданчику» проводиться з використанням кореляційного аналізу. Рівняння регресії має вигляд:

$y=kx+b$, где y - ТЖ(міс); $x-T_{ж}(хв)$; $k=0,23$, $b=18,8$.

Використовуючи рівняння регресії, можна розрахувати прогнозовану ТЖ для низько стійких і високо стійких до гіпоксії щурів. У таблиці наведені окремі приклади обчисленої прогнозованої і фактичної тривалості життя.

Таблиця

Групи тварин	$T_{ж}$ на «смертельному майданчику», хв.	розрахована ТЖ, міс.	фактична ТЖ, міс.
низько стійкі	2,25	19,3	18
	4,1	19,7	20
високо стійкі	14,4	22,1	22
	24,4	24,3	25

Запропонований спосіб дозволяє з високою точністю визначити майбутню тривалість життя лабораторних щурів, тому що коефіцієнт кореляції

між показником стійкості до гіпоксії та ПЖ дорівнює 0,72 ($p<0,001$).