

РОЗВИТОК ІДЕЙ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ У СУЧАСНІЙ БІОЛОГІЇ СТАРІННЯ

В. В. Фролькіс

Інститут геронтології АМН СРСР, Київ

УДК 612.67

Творчість поета, художника, вченого споріднена. Всі вони зазнають зльоти творчого задоволення і періоди творчої невдоволеності, що стимулюють їх на нові пошуки. Проте у стрімкому розвитку мистецтва, літератури і науки історія по-різному відзначає поета, художника і вченого. Досягнення вченого вливаються у загальний потік знань, і дуже часто через кілька років висунуті ним уявлення замінюються новим відношенням до тієї ж проблеми. Творчість поета, художника, композитора більш індивідуальна і меншою мірою заперечується появою нового покоління в літературі і мистецтві. І водночас в історичному розвитку науки існують видатні особи, які визначили етапи становлення важливих проблем, змінили наші уявлення про суть багатьох життєвих явищ. Звернення до їх творчості навіть через десятки років не просто данина їх ролі в історії науки, але й необхідність оцінки сучасного стану проблеми з позицій всього ходу її поступального розвитку. До таких творців належить і О. О. Богомолець.

У наш вік дивної спеціалізації науки, її багатопроBLEMності особливого значення набуває творчість дослідників природи широкого діапазону, вчених, які визначили ідейні підходи до ряду проблем. До таких дослідників належить і О. О. Богомолець. І, нарешті, в розвитку ідей, в її поширенні, поглибленні вирішальне значення має створення наукової школи, що забезпечує спадкоємність і водночас мінливість висунутих поглядів. Наукова школа, висловлюючись популярною тепер кібернетичною термінологією, — це сервомеханізм не тільки підсилюючий, але й преформуючий виниклі положення, уявлення. У цьому смислі творчої спадкоємності в розвитку наукових концепцій. Подібну школу в біології, загальній патології створив О. О. Богомолець.

О. О. Богомолець та його школа досягли серйозних успіхів на різних шляхах нашої науки. Проте, можна твердити, що його учні незмінно звертались до питань біології старіння. Досить нагадати праці Горєва і співробітників [4] про співвідношення віку і атеросклерозу, Кавецького та ін. [5, 6] про зміни сполучної тканини в процесі старіння, Сиротиніна і співробітників [9] про роль гіпоксії в розвитку старіння організму, Марчука [7], Спасокукоцького [10] про вплив цитотоксичних сироваток на перебіг процесу старіння тощо.

Саме звернення О. О. Богомольця, визнаного наукового авторитету і наукового організатора до проблеми старіння привернуло увагу до геронтології провідних дослідників нашої країни. У 1939 р. О. О. Богомолець проводить першу конференцію з проблеми, і на ній виступають численні видатні дослідники — М. Д. Стражеско, О. В. Нагорний, О. В. Леонтович, Г. Ф. Фольборт, М. О. Шерешевський, Р. Є. Кавецький.

І, нарешті, організація першого спеціального інституту з проблеми — Інституту геронтології АМН СРСР у Києві багато в чому визначалась творчим авторитетом О. О. Богомольця, який тут працював.

Старіння організму розвиваються на більш важливу ментальну характеристику гомолець підкреслює, що найважливішими, потенційними зниження життєдіяльності, потенційними ряд найважливіших при старінні організму легше виникає з адаптаційних зменшення діапазону, що старіючий організм, і це є основою Клініки і експерименту, жують це загальне.

Правами нашої адаптаційної суперечливим процесом функції організму в них багато в чому пристосовування життєдіяльності, ослаблення інтенсивності гліколізу, в ряді тієї фосфорильованості і фосфорильованості ряду ферментів.

При старінні організму водночас наростає чимало певного рівня гомолець, проте ходи посилюються з його до адаптації. В механізмі мобілізації з ураженням без старості легше виникли регуляції.

Отже, при старінні рівнях біологічної цілісного організму. жують активно стимулюють можливість подовження сучасні механізми.

При обговоренні життя дослідники цілісного організму, бігають ураженням, експериментально виокислюють, радіопротекторів. Слід гадати, впливам, що специфічними і тим самим збільшують деградації.

Адаптивні механізми змін регулюють активність одних

Старіння організму визначається складним взаємозв'язком подій, що розвиваються на різних рівнях його життєдіяльності. Можливо, найбільш важливою мірою, об'єктивною оцінкою старіння організму може бути характеристика стану його пристосувальних механізмів. О. О. Богомольць підкреслював, що зниження адаптаційних можливостей організму є найважливішим механізмом старіння. Дійсно, скорочення надійності, потенціальних можливостей систем визначає збільшуване з віком зниження життєдіяльності організму, збільшення ймовірності смерті. Ряд найважливіших гомеостатичних величин організму не змінюється при старінні організму. Проте, в умовах напруженої діяльності організму легше виникає зрив механізмів регулювання гомеостазису. Зниження адаптаційних можливостей організму, скорочення його надійності, зменшення діапазону регулювання обміну і функцій приводить до того, що старіючий організм стає більш уразливим до дії шкідливих факторів, і це є основою розвитку ряду патологічних процесів у старості. Клініка і експеримент зібрали достатню кількість даних, що підтверджують це загальне положення.

Працями нашого колективу в минулі роки було показано, що зниження адаптаційних можливостей організму при старінні є внутрішньо суперечливим процесом. В ході старіння поряд із згасанням обміну і функції організму виникають важливі пристосувальні механізми. Саме вони багато в чому визначають темп старіння, тривалість життя організму. Ці пристосувальні механізми були нами виявлені на різних рівнях життєдіяльності організму. Так, наприклад, при старінні на фоні ослаблення інтенсивності окислювальних процесів наростає активність гліколізу, в ряді тканин збільшується спряження процесів окислення і фосфорилування. Пристосувальні механізми проявляються і в активації ряду ферментів окислення, обміну медіаторів, біосинтезу білка.

При старінні ослаблюються функції залоз внутрішньої секреції і водночас наростає чутливість тканин до гормонів. Це сприяє підтриманню певного рівня гормональної регуляції. Таких прикладів можна навести чимало. Проте всі ці пристосувальні механізми не можуть змінити ходу посилюваної з віком деградації організму, зниженої здатності його до адаптації. Важливе й інше. У старості багато пристосувальних механізмів мобілізовані вже за звичайних умов, і організм зустрічається з ураженням без належного запасу захисних засобів. Ось чому в старості легше виникає поломка адаптаційних механізмів, зрив процесів регуляції.

Отже, при старінні адаптаційні механізми виявляються на всіх рівнях біологічної організації — від генетичного апарата до реакцій цілісного організму. Важливо те, що механізми ці рухливі і, отже, можуть активно стимулюватися. Звідси реальна практична перспектива — можливість подовження тривалості життя активним впливом на пристосувальні механізми, мобілізовані при розвитку старіння.

При обговоренні майбутніх можливостей активного подовження життя дослідники цілком виправдано шукають шляхи впливу, що запобігають ураженням, порушенням, що наростають з віком. З цих позицій експериментально вивчається вплив на перебіг процесів старіння антиоксидантів, радіопротекторів, імунодепресантів, стабілізаторів лізосом тощо. Слід гадати, що в комплексі впливів чільне місце має належати впливам, що специфічно і активно стимулюють пристосувальні механізми і тим самим збільшують життєстійкість, опірність організму до вікової деградації.

Адаптивні механізми при старінні розвиваються на основі нерівномірних змін регулювання. В будь-якій живій саморегульованій системі активність одних ланок при старінні прогресивно знижується, а

інших, навпаки, підвищується. Це «розузгодження» і є провідним механізмом, що обмежує потенціальні можливості системи при старінні. Ось чому усвідомлення змін у різних ланках регульованих систем дозволяє шукати активні впливи на старіючий організм не за принципом «всім, всім», а цілеспрямовано впливаючи на уражені ланки.

В наші дні вже тривіальним стало твердження про необхідність вивчення механізмів старіння на всіх рівнях життєдіяльності організму. Заслуга О. О. Богомольця полягає в тому, що він один з перших визначив таку спрямованість пошуків. За О. О. Богомольцем, процес старіння слід розглядати «як поступове ослаблення реактивності клітин, в основі якого лежать біофізичні та біохімічні зміни клітинної речовини, зміна її фізико-хімічної структури, поступова втрата клітиною здатності до розмноження і оновлення своїх біохімічних структурних елементів, заміщення клітини укрупненими частинками її власної клітинної плазми». Це визначення старіння, наведене О. О. Богомольцем у 1939 р., в дусі сучасного рівня науки пов'язує зрушення клітинної реактивності із змінами оновлення на молекулярному рівні, з ослабленням відновних процесів, з наростаючим зниженням мітотичної активності клітин.

У молекулярних механізмах старіння О. О. Богомольць вирішального значення надавав зміні колоїдного стану протоплазми, утворенню крупних неактивних комплексів, флокулятів, нездатних до редиспергування. Ці уявлення О. О. Богомольця дістали широкий розвиток і підтвердження. Ми маємо на увазі дослідження Верцара [18, 19], Бьоркстена [13] та ін. На думку багатьох вчених, утворення перехресних зв'язків викликає зчеплення білкових молекул (cross-linking), перетворюючи їх на неактивні комплекси. Більш того, ці перехресні зв'язки можуть стабілізувати та інактивувати і молекули ДНК, стаючи таким чином первинним механізмом старіння. Бьоркстен гадає, що «метаболіти», які зшивають білкові молекули, постійно знаходяться в крові та цитоплазмі. До них належать ацетальдегід, піровиноградна, малінова, фумарова, янтарна та інші кислоти. Слід гадати, що подібна «зшивка» виникає між вже якимось чином зміненими білковими молекулами. В останні роки на прикладі колагену показана і хімічна основа перехресних зв'язків. Внутрімолекулярні зшивки утворюються в основному з допомогою окислюваного, каталізованого моноаміноксидазою дезамінування і декарбокислювання лізину і тирозину з наступною альдольною конденсацією двох альдегідів [12, 14, 16 та ін.].

Аналізуючи цей механізм утворення перехресних зв'язків, слід мати на увазі доведений в нашій лабораторії факт підвищення активності моноаміноксидази при старінні організму. Ця активація ферменту окисного дезамінування може сприяти утворенню «зшивок». Певна роль у зшивках може належати димеризації двох ненасичених альдегідів з утворенням С-С-зшивки або С-N-зшивки між поліпептидами, нагромадження іонів кальцію тощо. Виходячи з можливої ролі зшивок у генезі старіння, тепер провадяться пошуки впливів на організм, що запобігають утворенню перехресних зв'язків. Слід нагадати, що О. О. Богомольць припускав, що утворювані при старінні неактивні білки можуть активізуватися в ході колоїдоклазії.

Оцінюючи зрушення на клітинному і системному рівнях, О. О. Богомольць провідного значення в механізмах старіння надавав змінам у сполучній тканині.

Велика заслуга О. О. Богомольця полягає в тому, що у сполучній тканині він вбачав не тільки опірний скелет організму. Він вважав її активним учасником і регулятором метаболізму та трофіки клітин і тканин. Богомольць об'єднав різні структурні елементи в єдину систему сполучної тканини. Він гадав, що, розташовані на межі крові і клітин,

елементи сполучної тканини бар'єр, паренхіматозні елементи пов'язані з віком, в складних і елементарних.

В нашій О. О. Богомольця організму. Нам якого набувають праць щорічно тканини, в фізіологічному складі колагену.

Досі дискусії про старіння організму ним сплавом їх з внутрішнього гадаємо, можна нізмів їх старіння тини, у яких старіючих, трофічних елементів; в) клітин, вторинне і третинне впливів.

належать до периферичної клітини. Отже, уявлення нізмів старіння дещо звести старіючих. Проте, виникають при зв'язках організму, до складу якого входить С-С-зшивка [17] півволокон сполучної тканини → загальне підвищення тощо. чення в цьому напрямку влучно і тканини.

Цікавий ще факт. Тепер широко використовують пластичних ресурсів білка. Істотна роль білка в старінні. Так, при підвищенні кількості білка, зменшенні їх вмісту було відзначено збільшення до 25%, при зменшенні до 10% [1] відзначили найбільш інтенсивні зміни. Отже, припускають, що старіння [8], своєрідні взаємовідношення сполучної тканини.

Можна гадати, що сполучна тканина має й пр

елементи сполучної тканини, створюючи так званий гемато-паренхіматозний бар'єр, вирішальним чином впливають на живлення, метаболізм паренхіматозних клітин. Крім того, із станом елементів сполучної тканини пов'язано багато проявів реактивності організму. Ось чому наросання з віком метаболічних, структурних змін у сполучнотканинних елементах неминуче призводить, на думку О. О. Богомольця, до розвитку складних і значних старечих змін в організмі.

В нашій літературі неодноразово обговорювались уявлення О. О. Богомольця про роль змін сполучної тканини в розвитку старіння організму. Нам хотілося б підкреслити те все підвищене значення, якого набувають дослідження школи Богомольця в наші дні. Сотні праць щорічно присвячуються віковим змінам у структурах сполучної тканини, в фізико-хімічних властивостях, білковому амінокислотному складі колагену, еластину тощо.

Досі дискутується роль різних клітинних структур у розвитку старіння організму. В умовах цілісного організму старіння клітин є складним сплавом їх власних вікових змін і регуляторних, трофічних впливів з внутрішнього середовища організму. З цих позицій умовно, як ми гадаємо, можна виділити три типи клітин по відношенню різних механізмів їх старіння: а) клітини, яким властиве первинне старіння; б) клітини, у яких старіння є сплавом власних вікових змін і впливів регуляторних, трофічних, пов'язаних з первинним старінням інших клітинних елементів; в) клітини, у яких в природних умовах старіння, в основному, вторинне і опосередковане через весь комплекс внутрішніх регуляторних впливів. Можна гадати, що багато сполучнотканинних структур належать до першого типу старіючих клітин. На думку Верцара [18, 19], нервові клітини і сполучнотканинні волокна є заспівачами старіння. Отже, уявлення О. О. Богомольця про роль сполучної тканини в механізмі старіння дістає широке визнання. Йдеться, зрозуміло, не про те, щоб звести старіння організму до змін в його системі сполучної тканини. Проте, виникнувши, вікові зміни в сполучнотканинних елементах можуть призвести до наростаючих старечих зрушень і в інших системах організму, до склерозу внутрішніх органів при старінні [2].

Собел [17] припускає таку послідовність подій: час → ущільнення волокон сполучної тканини → клітинна гіпоксія → погіршення живлення → загибель паренхіматозних елементів, проліферація мезенхімальних клітин тощо. На думку Кавецького та Мельниченко [6], істотне значення в цьому ланцюгу змін мають зрушення основної речовини сполучної тканини.

Цікавий ще один можливий аспект розвитку ідей О. О. Богомольця. Тепер широко обговорюється можливість міжклітинного транспорту пластичних ресурсів, передачі окремих компонентів системи біосинтезу білка. Істотна роль у ньому може належати елементам сполучної тканини. Так, при подразненні ядра Дейтерса в нейронах збільшується кількість білка, РНК та вміст дихальних ферментів при одночасному зменшенні їх вмісту в оточуючій глії [15]. При введенні малонітрилу було відзначено збільшення вмісту білка і РНК в клітинах Дейтерса на 25%, при зменшенні їх вмісту в глії на 45% [15]. Александровська та ін. [1] відзначили збільшення кількості нейрогліальних клітин навколо найбільш інтенсивно працюючих малих мотонейронів спинного мозку. Отже, припускають, що волокна сполучної тканини є, як гадає Меєрсон [8], своєрідними донорами пластичних речовин у міжклітинних взаємовідносинах. Можливо, і в цьому проявляється важлива роль сполучної тканини в регуляції трофіки клітин.

Можна гадати, що на якомусь етапі старіння розростання сполучної тканини має й пристосувальне значення, позитивно впливаючи на трофі-

ку тканини, забезпечуючи передачу пластичних ресурсів, сприяючи своїм розпадом стимуляції регенерації. Ось ще одне підтвердження висловленої точки зору. Глія безперечно бере участь у забезпеченні трофіки нейрона. Нервові клітини найчастіше не контактують з кровоносними капілярами. Гліальний елемент може бути проміжною ланкою між нервовою клітиною і капіляром. Показано, що збудження нервових клітин змінює метаболізм глії. Ось чому активація гліальних елементів може мати на певних етапах пристосувальне значення. Надзвичайно важливі якісні, біохімічні зміни у сполучнотканинних волокнах. Саме вони можуть істотно змінити, порушити трофіку тканин. Все це тільки припущення, які вимагають доказів. Проте нам уявляється, що визнання суперечних тенденцій в реакціях сполучної тканини при старінні принципіально виправдане.

Ми спинилися на розвитку лише деяких уявлень О. О. Богомольця в сучасній біології старіння. Шляхи розвитку науки складні і внутрішньо суперечливі. Часто буває так, що під впливом зібраних фактів ми знову по-новому осмислюємо велике значення давніх уявлень.

Література

1. Александровская М. М., Гейнцман Ю. А., Мац В. Н.— Журн. неврол. и психиатр., 1965, 65, 641.
2. Богомолец А. А.— Продление жизни, Изд-во АН УССР, К., 1938.
3. Богомолец А. А.— В кн.: Старость, К., Изд-во АН УССР, 1940, 5.
4. Горев Н. Н., Кожура И. М.— В кн.: Актуальн. пробл. геронтол. и гериатр., К., 1968, 44.
5. Кавецкий Р. Е.— В кн.: Старость, К., Изд-во АН УССР, 1940, 191.
6. Кавецкий Р. Е., Мельниченко А. В.— Старение и физиол. системы организма, К., 1969, 149.
7. Марчук П. Д.— В кн.: Физиол. системы соединит. ткани, К., 1941, 329.
8. Меерсон Ф. З.— Пластическое обеспечение функций организма, М., 1967.
9. Сиротинин Н. И.— Клин. мед., 1960, 38, 72.
10. Спасокукоцкий Ю. А., Барченко Л. И., Генис Е. Д.— Долголетие и физиол. старение, К., «Здоров'я», 1963.
11. Фролькис В. В.— Регулирование, приспособление и старение, «Наука», 1970.
12. Baylay A.— Bioch. et bioph. acta, 1968, 160, 447.
13. Björkstén F.— J. Amer. Geriatr. Soc., 1962, 10, 125.
14. Deshmukh V., Ninni M.— Bioch. J., 1969, 112, 397.
15. Hyden H., Pigon A.— Neurochem., 1960, 6, 57.
16. Rojkind M.— Biol. Chem., 1968, 243, 2266.
17. Sobel N.— In: Medical and clinical aspects of Aging, 1962, 518.
18. Verzar F.— Intern. Rev. Connective Tissue Research, 1964, 2, 243.
19. Verzar F. (Верзар Ф.) — В кн.: Приспособит. возможн. стареющего организма, К., 1968, 93.

DEVELOPMENT OF A. A. BOGOMOLETZ'S IDEAS IN MODERN BIOLOGY OF SENESCENCE

V. V. Frolkis

Institute of Gerontology, Academy of Medical Sciences, USSR, Kiev
Summary

Creative legacy of A. A. Bogomoletz is of essential importance for development of modern ideas of senescence essence. The ways of science development are complicated and contradicting inwardly. It often happens that under the effect of collected facts the significance of the former concepts is comprehended again and in a new fashion. The further study of adaptation mechanisms of the senescent organism showed that during senescence not only extinction of the metabolism and function of an organism develops but important adaptation mechanisms also appear. Side by side with the primary changes in the cell genetic apparatus, a great part in the senescence mechanism is played by the shifts in protein molecule reactivity, formation of big inactive complexes proceeding with participation of some cellular metabolites. In the mechanism of subsequent age changes the shifts in connective tissue, change in its trophic role, formation of crossed connections between collagen fibres are of essential significance. All of them result in disturbances in elasticity, permeability, in some grave metabolic changes in a senescent organism.

Кафедра терапії

Травний тазнає в похи. ендокринна і еволюцію гіст. функцій, особ. функцій у рах. вони вищі, а до періоду ста. цуються.

За літер. ний об'єм баз. ного секрету 28—125 мл, кі. середньому 20 відносно нері. нижче 20 од. значних коли. літературним. жінок ці пока. [12, 19, 22 та і. стереженнями.

Застосова. описана нами.

Ми засто. тонкий зонд. середнього) с. ність, дебіт-го. ної кислоти в. шкірного вве. цент лужного. ціенти

$$P_3 = \frac{\text{загальн.}}{\text{загальн.}}$$

Наші да. про те, що гі. ції. Дослідж. дили лише в. сування буд.