

СТАРІННЯ І ВІДНОВНІ ПРОЦЕСИ

В. В. Фролькіс

Інститут геронтології АМН СРСР, Київ

Випробування часом — найкращий критерій надійності будь-якої теорії. Існують об'єктивні і суб'єктивні передумови оцінки наукових теорій. Об'єктивні — це переконливість фактичного матеріалу, обґрунтованість і новизна теоретичних узагальнень тощо. Суб'єктивні — це сприймання загальної атмосфери захоплення або скептицизму, вплив дослідника як особи, власні можливості критичного відношення до предмету тощо. Всі ми не раз були свідками зміни з часом відношення до наукових концепцій, заміни невиправданого суб'єктивного захоплення на тверезий об'єктивний критичний підхід.

Вчення Г. В. Фольборта про виснаження і відновлення існує вже багато років. В двадцяті роки з'явилися перші праці з виснаження слинної залози, а в докторській дисертації «Негативні умовні рефлексії», в якій відкрився новий аспект у вивченні вищої нервової діяльності, можна знайти елементи цієї проблеми. В усякому разі, в 1934 р. І. П. Павлов підкреслював велику значимість «правил Фольборта». Минають роки і час приносить усе нові підтвердження великого значення вчення Г. В. Фольборта як одного з найважливіших загальнобіологічних підходів для розуміння механізму життєвих процесів. Адже тільки поєднання найглибшого, найдетальнішого аналізу з широким біологічним розумінням суті явищ приносить істинне знання. Одне з свідчень цього — значення уявлень Г. В. Фольборта для аналізу механізмів старіння.

У 1938 р. на першій в історії науки конференції з проблеми старіння, скликаній за ініціативою О. О. Богомольця, Г. В. Фольборт разом з А. В. Семерніною виступив з доповіддю «Зміна працездатності центральних елементів, що забезпечують вищу нервову діяльність при старінні у собаки». На цій конференції одна з найближчих співробітниць Г. В. Фольборта — Н. К. Зольникова показала, що у старих собак швидше розвивається виснаження і повільніше — наступне відновлення. Це були перші підтвердження поширеного тепер уявлення про роль змін перебігу відновних процесів у механізмі старіння.

В кінцевому підсумку можна твердити, що старіння є результатом наростаючого зниження інтенсивності відновних процесів, внаслідок яких настають порушення спочатку метаболізму, а потім структури і функції. Проте, таке твердження надто загальне і не відбиває специфіки старіння, як біологічного процесу. Ось чому завдання дослідника знайти конкретний вираз і ступінь змін перебігу відновних процесів, показати їх роль у вікових змінах на різних рівнях життєдіяльності організму.

Відомо, що первинні механізми старіння пов'язані з молекулярно-генетичними змінами, на нашу думку, зі змінами в регуляторних генах [10]. В останні роки з'явилась можливість аналізувати зміни активності генетичного апарата з позицій уявлень про роль відновних процесів. Салганік [3], який розпочав свій творчий шлях у лабораторії

Г. В. Фольборта, показав, що при тривалому введенні індуктора (гідрокортизону) біосинтез ряду ферментів прогресивно знижується, затухає, «виснажується».

В дослідженні, проведеному разом з нашими співробітниками Мандельблат і Мурадяном, ми зіставили вікові особливості генетичної індукції ряду ферментів (тирозиनाмінотрансферази, триптофанпіролази, глюкозо-6-фосфатази, фруктозо-1,6-дифосфатази) при введенні гормонів (гідрокортизону, АКТГ) в органах щурів різного віку. Підвищення активності цих ферментів у печінці, селезінці, нирках після введення гормонів є результатом активації певних генетичних локусів. Про це свідчать результати контрольних дослідів: введення актиноміцину Д (50 мкг/100 г), який блокує ДНК-залежний синтез РНК, запобігає росту активності ферментів. Дорослим (8—10 місяців) і старим (24—26 місяців) щурам щодня вводили гідрокортисон (3,5 мг/100 г) і АКТГ (2 од/100 г). На 3-, 5-, 10-, 12-, 15-, 21-й день у окремих груп тварин визначали активність ферментів у печінці. Виявилось, що введення гормона в перші дні викликає підвищення активності ферментів, а згодом — прогресуюче її підвищення. Важливо, що у старих тварин максимум активності був менше виражений і швидше розвивалось зниження активності ферментів, пригнічення ферментоутворювальних систем. Так наприклад, якщо прийняти вихідну активність тирозиनाмінотрансферази в печінці дорослих і старих тварин за 100%, то на третій день після початку введення гідрокортизону активність ферменту у дорослих тварин підвищилася до 220%, а у старих тільки до 155%. До п'ятого дня активність ферменту у старих щурів наближається до вихідної величини, а у дорослих тварин вона досягає 160%. Ще більш різкі вікові зміни відзначаються на прикладі генетичної індукції глюкозо-6-фосфатази. Так, на десятій день введення гормона активність ферменту у дорослих тварин становить 170% по відношенню до вихідної величини, а у старих стає нижче вихідної. Припинення введення гормона приводить через деякий час до відновлення вихідного рівня генетичної індукції. Проте, у старих тварин це здійснюється в більш пізні строки. Важливо й те, що згасання, ослаблення активності різних генів, судячи із зрушень генетичної індукції ферментів, відбувається при старінні неоднаково, нерівномірно. Це й створює відому нерівномірність у зміні окремих метаболічних циклів у старості. Формулюючи свої уявлення про виснаження, Г. В. Фольборт неодноразово підкреслював, що не слід розглядати цей процес як вичерпання, повне використання якихось речовин. Під виснаженням він розумів обмеження «функціонального потенціалу», яке може мати найрізноманітніший механізм. У цьому плані й описаний нами феномен можна визначати як виснаження функціональних можливостей певних генетичних локусів. Фундаментальною основою відновних процесів є біосинтез білка, відтворення структур клітини, на яких здійснюється функція. Інакше кажучи, глибинні процеси відновлення зв'язані з активацією біосинтезу білка. Описане обмеження потенціальних можливостей біосинтетичних систем, генетичного апарата і є основою зниження інтенсивності відновних процесів у старості.

Г. В. Фольборт гадав, що відновні процеси активуються в перебігу напруженої діяльності. Наочний приклад цього зв'язку функції з відновними процесами, які визначаються біосинтезом білка, є гіперфункція і гіпертрофія. При гіперфункції настають метаболічні зрушення, що активують генетичний апарат, біосинтез білка, і це веде до гіпертрофії клітини [2]. Один з важливих механізмів старіння й полягає в тому, що гіперфункція і пов'язані з нею метаболічні зрушення не активують значною мірою відновні процеси. Це було нами показано на прикладі роз-

витку гіперфункції серця, нирки, надниркових залоз [11]. Так, через 4—6 днів і 14—16 днів після коарктації аорти у дорослих щурів розвивається виразна активація біосинтезу білка, гіпертрофія м'язових волокон, збільшення ваги серця. У старих щурів ці зрушення були менш виразні. 28% піддослідних щурів загинули на фоні явищ серцевої недостатності. У виживших старих щурів серцевий виштовх був нижчий, ніж у дорослих. Менш виразні прояви активації відновних процесів відзначались у старих тварин в залишеній нирці, в наднирковій залозі після видалення їх з протилежного боку.

Отже, найважливіші механізми старіння пов'язані з ослабленням інтенсивності відновних процесів, основаних на первинних зрушеннях в генетичному апараті, в біосинтезі білка.

Ослаблення відновних процесів при старінні відзначається не тільки на прикладі механізмів біосинтезу білка, але й на інших аспектах діяльності клітин. Відомо, що збудження клітини, іонні зрушення визначаються складним комплексом пасивних і активних процесів, зокрема, діяльністю калій-натрієвого насоса, який функціонує на основі певних енергетичних витрат. При старінні знижується інтенсивність енергетичних процесів у клітинах, і це веде в ряді випадків до уповільнення відновлення вихідного рівня діяльності клітини. З цим пов'язане зниження лабільності клітинних структур, показане на прикладі вивчення периферичних синапсів, вегетативних гангліїв, центральних нейронів. Виявилось, що при старінні наростає тривалість абсолютної і відносної рефрактерної фази, тривалість потенціалу дії, фази реполяризації клітинної мембрани. Все це приводить до істотних змін функцій на різних рівнях регуляції в старості.

Аналізуючи роль і місце відновних процесів у механізмі старіння, слід чітко розмежувати різні рівні їх перебігу. Ми маємо на увазі, що відновлення одного рівня метаболізму і функції потребує значного напруження на іншому рівні життєдіяльності. Без такого розмежування неможна вірно оцінити зрушення, що настають в ході діяльності. Очевидно, під відновними процесами слід розуміти сукупність зрушень, спрямованих на підтримання і вдосконалення оптимального рівня обміну, структури і функції. З цих позицій стає ясно, що відновні процеси на різних рівнях мають неоднаковий конкретний зміст. Так наприклад, добре відомо, що різні функції клітини здійснюються на основі білкових молекул, вони зв'язані з метаболічними циклами, залежать від активності певних ферментних систем. Тривале підтримання певного рівня діяльності можливе завдяки постійному оновленню білкових структур, відновленню їх у необхідній кількості, збереженню їх визначеної будови. Водночас відновлення цього рівня забезпечення функції потребує напруження іншого рівня — системи біосинтезу білка, генетичного апарата. Отже, найбільш глибокий перебіг відновних процесів буде пов'язаний з відновленням оптимальної активності систем біосинтезу білка.

Ще І. П. Павлов у своїй праці «Баланс азоту в слинній підщелепній залозі» підкреслював, що процеси відновлення структури залози максимально активуються під час її напруженої діяльності. Г. В. Фольборт вважав однією з основних закономірностей положення про те, що виснаження стимулює відновні процеси. Аналізуючи ці відношення, слід знову враховувати різні рівні відновлення, мати на увазі, що інтенсивне відновлення енергетичного пластичного забезпечення функції клітини може супроводжуватись напруженням і перенапруженням генетичних локусів. У старості завдяки первинним змінам у самому генетичному апараті цей механізм лімітує відновні процеси і на інших рівнях біологічної організації.

Нами описаний важливий механізм клітинної саморегуляції, який впливає на темп перебігу відновних процесів [12]. Виявлено, що активація генетичного апарата приводить до гіперполяризації клітини, а гіперполяризація — в свою чергу пригнічує генетичну активність. Так виявилось, що активація генетичного апарата різними шляхами (гормонами — інсулін, естрадіол-дипропіонат; регенерація, гіперфункція тощо) веде до збільшення мембранного потенціалу клітин (м'язові волокна, нейрони кори головного мозку, мотонейрони спинного мозку, клітини печінки, нирок тощо). Водночас інгібітори біосинтезу білка (актиноміцин Д, рибонуклеаза, іонізуюче випромінювання тощо) запобігають розвитку гіперполяризації. У старих тварин гіперполяризація при активації біосинтезу білка розвивається повільніше, пізніше досягає максимуму. Інакше кажучи, цей механізм взаємозв'язку активації генетичного апарата і гіперполяризації стає менш рухливим. У старих тварин завдяки невідповідності, розузгодженості в окремих ланках біосинтезу білка цей механізм може включатися до досягнення оптимального рівня білка і це призводитиме до пригнічення генетичної активності клітин.

Г. В. Фольборт особливу увагу приділяв співвідношенню процесів гальмування і відновлення. Він гадав, що при ряді ситуацій розвиток гальмування може стимулювати відновні процеси. Відомо, що гальмівний процес супроводжується гіперполяризацією клітин. Ми вже згадували, що сама по собі гіперполяризація впливає на біосинтез білка, на генетичний апарат клітин. В цьому може полягати один з конкретних механізмів впливу гальмування на перебіг відновних процесів.

У школі І. П. Павлова було переконливо доведено, що раніше інших при старінні уражується внутрішнє гальмування. В нашій лабораторії було показано [4, 5], що у старих тварин збільшуються пороги гальмування ретикуло-спінальних впливів, ослаблюється відновна роль реципрокного гальмування в спинному мозку. У старих тварин реципрокне гальмування не приводить до такого виразного зростання величини рефлексу після його ослаблення, як у дорослих. У старих тварин різко ослаблений стимулюючий вплив гальмування, викликаний стимуляцією ретикулярної формації, на перебіг відновлення спинномозкових рефлексів. Всі ці дані підтверджують висловлене Г. В. Фольбортом положення про ослаблення впливу гальмування на відновні процеси в старості, про роль цього механізму в зміні нервової діяльності при старінні.

Уявлення про особливості перебігу в старості відновних процесів має конкретне практичне значення. На цьому повинні ґрунтуватися рекомендації з гігієни праці і відпочинку для людей старших вікових груп. Уповільнення відновлення вихідної працездатності, зниження лабільності рухальних актів, затяжні реакції гемодинаміки і дихання обґрунтовують необхідність більш низьких ритмів робочої діяльності людей похилого віку. І дійсно, багато дослідників показали, що в низьких ритмах люди похилого віку можуть виконувати значну роботу. Дуже важливо для практики геронтології застосування положення про стимуляцію відновних процесів у ході діяльності. Це обґрунтовує рекомендації в похилому і старечому віці активного способу життя. При старінні в зв'язку зі змінами в нервових центрах, у самому нервово-м'язовому апараті розвивається вікова гіподинамія. Спосіб життя похилої людини не повинен погіршувати цей стан і в ряді випадків його згубний вплив на старіючий організм. Найфундаментальніший рівень відновних процесів пов'язаний з активністю генетичного апарата. Це виправдовує спроби впливу на тривалість життя тварин, запобігаючи перенапруженню генетичного апарата.

Л і т е р а т у р а

1. Зольникова Н. К.— В кн.: Старость, 6, 1940, 272.
2. Меерсон Ф. З.— Пластич. обеспеч. функции организма, М., «Наука», 1967.
3. Салганик Р. И.— Вестник АМН СССР, 1968, 8, 3.
4. Танин С. А.— В кн.: Регуляция функций в различ. возрастные периоды. К., «Наукова думка», 1966, 200.
5. Танин С. А.— В кн.: Мышечн. деят. и регуляция функций организма при старении. К., 1968, 48.
6. Фольборт Ю. В.— Отрицат. условные рефлексы, СПб, 1912.
7. Фольборт Ю. В.— Русск. физиол. журн., 1924, 7, 1.
8. Фольборт Ю. В.— Избр. труды, К., 1962.
9. Фольборт Ю. В., Семернина А. В.— В кн.: Старость, К., 1940, 199.
10. Фролькис В. В.— Регулир. приспособл. и старение, Л., «Наука», 1970.
11. Frol'kis V. V.— Gerontologia, 1973, 19, 4, 189.
12. Фролькис В. В.— Биофизика, 1974, 3, 339.

Надійшла до редакції
17.X 1974 р.

AGEING AND RESTORATION PROCESSES

V. V. Frol'kis

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

Summary

It was shown in experiments with albino rats of different age that extinction of genetic induction of the enzymes (tyrosine amino transpherase, tryptophan pyrrolase, glucose-6-phosphatase, fructose-1,6-diphosphatase) occurs more rapidly in old animals with introduction of hormones (hydrocortisone, ACTH) for a long time. Development of hypertrophy is less pronounced in the old animals with development of heart, kidneys, adrenal glands hyperfunction. All mentioned above evidences for limitation of potential possibilities of protein biosynthesis with ageing as a basis of impairment of the restoration processes. An important mechanism of self-regulation of the restoration processes is shown. Activation of the genetic apparatus leads to development of hyperpolarization of a cell and hyperpolarization arisen inhibits biosynthesis of protein by the principle of feedback.

This mechanism is less movable in old age.