

9. *Hajos F.* An improved method for the preparation of synaptosomal fractions in high purity. — *Brain Res.*, 1975, **93**, N 3, p. 485—489.
10. *Hegner D.* Age-dependent of molecular and functional changes in biological membrane properties. — *Mech. Age. Dev.*, 1980, **14**, N 1/2, p. 101—118.
11. *Hess H. H., Lewin E.* Microassay of biochemical structural components in nervous tissues. — *J. Neurochem.*, 1965, **12**, N 2, p. 205—211.
12. *Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J.* Protein measurements with the Folin phenol reagent. — *J. Biol. Chem.*, 1951, **193**, N 2, p. 265—275.
13. *Nagy Zs.* The role of membrane structure and function in cellular aging: review. — *Mech. Age. Dev.*, 1979, **9**, N 3/4, p. 237—246.
14. *Peng M. T., Lee L. R.* Regional differences of neuron loss of rat brain in old age. — *Gerontology*, 1979, **25**, N 4, p. 205—211.
15. *Weill-Fugazza J., Godefroy F.* Relation of sex and aging to serotonin metabolism in rats. — *Mech. Age. Dev.*, 1980, **13**, N 2, p. 199—204.
16. *Wheeler D. D.* Aging of membrane transport mechanisms in the central nervous system — high affinity glutamic acid transport in rat cortical synaptosomes. — *Exp. Gerontol.*, 1980, **15**, N 4, p. 269—284.

Ин-т биохимии АН АрмССР

Поступила 28.06.83

УДК 612.67.01: [612.8.012+612.43]

В. В. Фролькис

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

Представление о трофике как совокупности структурно-метаболических процессов, определяющих функцию клеток и тканей, плодотворно для понимания сущности старения. В настоящее время уже трюизмом стало утверждение о том, что процессы старения развиваются на разных уровнях жизнедеятельности — от молекулярного до уровня целостного организма. В этом направлении накоплены тысячи факторов, опубликованы десятки тысяч работ. Однако наименее изученным и вместе с тем наиболее важным было и остается установление взаимосвязи возрастных изменений на разных уровнях жизнедеятельности, выяснение конкретных структурно-метаболических механизмов изменения функции отдельных клеток и всего организма в целом. Иными словами, речь идет об изучении трофических механизмов старения.

Фактический материал, представленный в этой статье, убеждает, что в процессе старения изменяется нервный контроль над трофикой ткани, и это становится одним из ведущих механизмов возрастных изменений. Важнейшим субстратом нервно-трофического контроля являются процессы биосинтеза белка, активность генетического аппарата клетки. Один из клеточных механизмов регуляции трофики ткани состоит во взаимосвязи между биосинтезом белка и электрическими свойствами плазматической мембраны, которая изменяется с возрастом.

Существенное значение в регуляции трофики тканей имеет аксоплазматический ток веществ по нервам. Предполагается, что аксоплазматический ток веществ, с которым движутся отдельные структурные элементы, белки, РНК, аминокислоты и др., не только обеспечивает трофику самого нейрона, синаптическую передачу но и регулирует трофические процессы в эффекторах [3]. Так, по мнению Гутманна [16] моторный нейрон можно рассматривать как нейросекреторную клетку, которая передает мышечной клетке долгосрочную информацию, необходимую для поддержания структуры и метаболизма постсинаптических клеток. Сведения об изменении аксоплазматического тока веществ в старости единичны. Так, показано [17, 18], что выше места перевязки нерва у старых животных накапливаются меньшие количества холинэстеразы. В то же время существенных изменений в скорости движения меченого белка по седалищному нерву у старых и взрослых собак не выявлено [19].

В опытах, проведенных нами совместно с С. А. Таниным, В. И. Марцинко изучали скорость движения белков в вентральных корешках взрослых (6—8 мес) и старых (24—26 мес) крыс. 0,2 МБк лейцина ^{14}C вводили в область правого вентрального рога спинного мозга в сегментах L_5 и L_6 . В старости снижается скорость движения меченых белков в вентральных корешках взрослых крыс. Она равна у взрослых крыс 320 ± 22 , у старых $200 \text{ мм} \pm 40 \text{ мм}$ в сутки. Это снижение скорости аксотока в старости связано в определенной мере со сдвигами в системе его энергетического обеспечения. Так оказалось, что гипоксия (6000 м) не изменяет скорости аксотока у взрослых крыс и снижает ее на 26 % у старых. Разобщение окислительного фосфорилирования 2,4-динитрофенолом также вызывает более значительное замедление скорости аксотока у старых крыс. Так, у старых крыс замедление скорости аксотока на 35 % возникает при введении 0,6 мг/100 г, а у взрослых (на 15 %) при 0,9 мг/100 г 2,4-ДНФ. Замедление скорости аксотока веществ было отмечено нами и в зрительном нерве старых крыс [12]. Все эти данные свидетельствуют об ослаблении в старости важнейшего фактора нервнотрофического контроля — аксоплазматического тока.

По нашим данным, нейротрофические влияния, аксоплазматический ток сами по себе находятся под гормональным контролем. Введение эстрадиолпропионата (0,1 мг/100 г в течение трех дней) ускоряет у взрослых крыс скорость аксоплазматического тока на 45,8 %, а кастрация приводит к замедлению скорости тока на 15 %. В старости этот гормональный механизм нейротрофических влияний изменяется. У старых крыс кастрация не влияет на скорость аксотока, а введение эстрадиолпропионата ускоряет его на 101,8 %. Таким образом, существует еще один важный контур нейротрофических влияний: гипоталамо-гипофизарная регуляция уровня гормонов в крови — влияние гормонов на аксоплазматический ток веществ — регуляция трофики эффекторных клеток. В старости роль половых стероидов в регуляции этого механизма ослаблена, и поэтому кастрация не вызывает достоверных изменений аксотока веществ. В этих условиях более выраженная реакция на эстрадиолпропионат имеет адаптивное значение. Следовательно, в старости изменяется гормональное звено нейротрофических влияний.

Ослабление нервного контроля над трофикой скелетных мышц в старости показано и в опытах с полной перерезкой, перевязкой смешанных нервов [6, 8, 10, 16].

Существенную роль в регуляции трофики, по мнению Л. А. Орбели [7], играют влияния, осуществляемые через симпатическую нервную систему. По данным Замостьяна [5], феномен Орбели — Гинецинского, изменение тонуса сосудов скелетной мышцы возникают у старых крыс при больших силах раздражения симпатических ганглиев. Вместе с тем у них меньшие дозы норадреналина вызывают изменения сократительной способности скелетных мышц, изменения сосудистого тонуса. Все эти возрастные сдвиги в нервной регуляции трофики являются следствием нарушения энергетических процессов в нейроне, деструкции нервных окончаний, снижения синтеза норадреналина и ацетилхолина. Повышение в этих условиях чувствительности клеток к действию медиаторов имеет адаптивное значение.

Фундаментальной основой трофики тканей является биосинтез белка, пластические процессы. Один из ведущих механизмов старения и состоит в показанном в нашей лаборатории ослаблении трофического нервного контроля над биосинтезом белка. В опытах, проведенных совместно с Безруковым и Мурадяном, сопоставляли изменения в синтезе РНК и белка при денервации печени у взрослых и старых крыс. Хирургическую денервацию печени воспроизводили субдиафрагмальной перерезкой блуждающих нервов, рассечением связок печени, по которым проходят нервные волокна, фенолизацией области солнечного сплетения, денудированием и фенолизацией ниж-

ней полый вен
рвации опреде
белка (введен
этой серии о
ные тех же в
ные этих опы
ределенным с

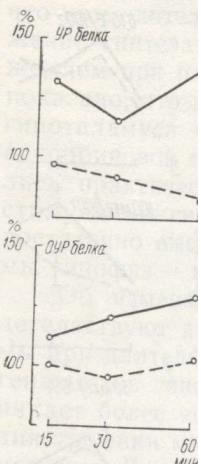


Рис. 1. Влияние х и относительную у ни взр За 100 % принят

Рис. 2. Возрастные величины ОУР (в

А — инкубация срезов синтеза белка в 1

Полученные да
процесса биосин
ным контролем.
контроль над р
ции изменение с
ка растет больш
более выраженн
ной проницаемо
изменяет удельн
полагать, что о
становится суще
чения пластическ

Выключение
распространены
путь состоит в и
нервных влияний
системы. В наше
рении не только
медиаторов — аце
но, что существу
синтез белка, бол
диаторы не одина
структурах. В оп
вает более выраж
животных. Норадр
белка в сердце, п
у старых животн
стимуляции синте

В. И. Мар-
корешках
Бк лейцина
го мозга в
ения мече-
на равна у
и. Это сни-
ной мере со-
оказалось,
взрослых
слительного
более значи-
е, у старых
и введении
г 2,4-ДНФ.
ми и взри-
тельностьют
офического

плазматиче-
ролем. Вве-
дней) уско-
на 45,8 %,
%. В ста-
ий изменя-
ксотока, а
Таким об-
еских вли-
нов в кро-
в — регуля-
вых стеро-
кастрация
этих усло-
еет адап-
гормональ-

ных мышц
перевязкой

Л. А. Ор-
патическую
Орбели —
возника-
патических
на вызыва-
щ, измене-
ной регу-
еских про-
ия синтеза
х чувстви-
е значение.
иосинтез
ов старе-
ении тро-
ытах, про-
яли изме-
взрослых и
онизовали
ассечением
юлизацией
цией ниж-

ней поллой вены, артерии и вены печени. Через 3—4 нед после денервации определяли синтез РНК (введение 10 МБк/кг ^{14}C — оротата) и белка (введение 25 МБк/кг ^3H — лейцина). В качестве контроля в этой серии опытов были использованы ложнооперированные животные тех же возрастных групп и в те же сроки после операции. Данные этих опытов представлены на рис. 1. Денервация приводит к определенным сдвигам как на этапе транскрипции, так и трансляции.

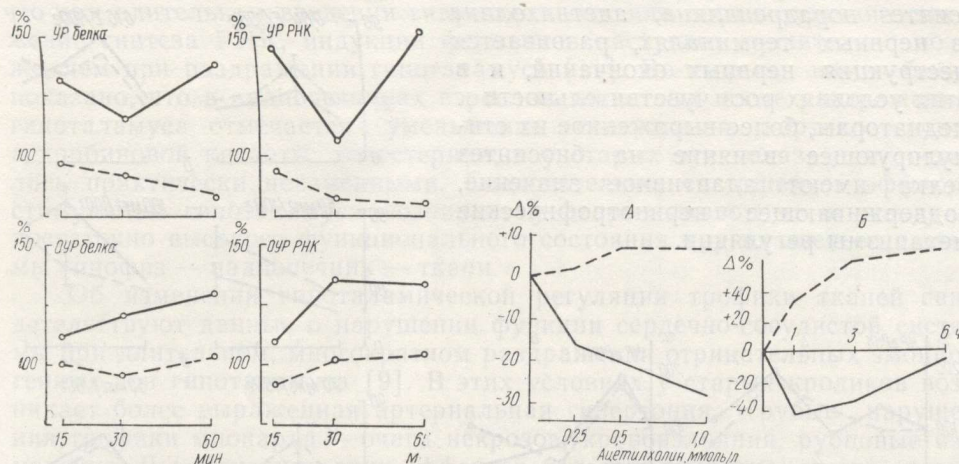


Рис. 1. Влияние хирургической денервации на удельную радиоактивность пула (УР) и относительную удельную радиоактивность (ОУР) суммарной РНК и белка в печени взрослых (сплошная линия) и старых (пунктир) крыс.

За 100 % принят уровень соответствующих показателей у ложнооперированных животных.

Рис. 2. Возрастные особенности влияния ацетилхолина и норадреналина на сдвиги величины ОУР (в % к контролю) у взрослых (сплошная линия) и старых (пунктир) крыс.

А — инкубация срезов печени с различными концентрациями ацетилхолина. Б — изменения биосинтеза белка в разные сроки после внутрибрюшинного введения 0,3 мг/кг норадреналина.

Полученные данные свидетельствуют о том, что различные этапы процесса биосинтеза белка в печени находятся под постоянным нервным контролем. Вместе с тем в старости ослабляется нервный контроль над различными звеньями биосинтеза белка. После денервации изменение относительной удельной радиоактивности РНК и белка растет больше в печени взрослых крыс. Под нервным контролем, более выраженным у взрослых крыс, находятся и процессы мембранной проницаемости. Так, у взрослых крыс денервация существенно изменяет удельную радиоактивность суммарной РНК и белка. Можно полагать, что описываемое ослабление нервнотрофического контроля становится существенным механизмом старения, механизмом ограничения пластического обеспечения функции клеток в старости.

Выключение нервного контроля — только один, хотя и наиболее распространенный путь изучения нейротрофических влияний. Другой путь состоит в изучении влияния на трофические процессы активации нервных влияний, реализуемых через соответствующие медиаторные системы. В нашей лаборатории Верхратский [2] показал, что при старении не только количественно, но и качественно изменяется влияние медиаторов — ацетилхолина и норадреналина на биосинтез белка. Важно, что существует органная специфичность влияния медиаторов на синтез белка, более того, даже в одном и том же органе (сердце) медиаторы не одинаково действуют на белковый синтез в различных его структурах. В опытах *in vitro* было показано, что ацетилхолин вызывает более выраженную активацию биосинтеза белка в сердце старых животных. Норадреналин вызывает двухфазные изменения биосинтеза белка в сердце, подавление и стимуляцию его. Чрезвычайно важно, что у старых животных в сравнении со взрослыми более выражена фаза стимуляции синтеза белка и менее выражена фаза его подавления.

Figure 1 consists of six line graphs (A, Б, В, Г, Д, Е) showing the percentage of various types of RNA in the cytoplasm of *E. coli* cells over time. Each graph has a y-axis labeled '%' (0, 100, 200) and an x-axis labeled 'часы' (hours). The graphs show the percentage of rRNA (УР рРНК), tRNA (УР тРНК), and zRNA (УР зРНК) for two conditions: control (solid line) and after treatment with 0.1% formalin (dashed line).

- Graph A (УР рРНК):** Control (solid line) starts at 100%, peaks at ~190% at 5 hours, and ends at ~110% at 7 hours. Formalin-treated (dashed line) starts at 100%, dips to ~90% at 2 hours, peaks at ~180% at 5 hours, and ends at ~80% at 7 hours.
- Graph Б (УР рРНК):** Control (solid line) starts at 100%, peaks at ~190% at 1 hour, dips to ~50% at 2 hours, and ends at ~30% at 6 hours. Formalin-treated (dashed line) starts at 100%, peaks at ~180% at 1 hour, dips to ~40% at 2 hours, and rises to ~100% at 6 hours.
- Graph В (УР тРНК):** Control (solid line) starts at 100%, dips to ~50% at 2 hours, peaks at ~150% at 5 hours, and ends at ~60% at 7 hours. Formalin-treated (dashed line) starts at 100%, peaks at ~120% at 3 hours, dips to ~40% at 5 hours, and ends at ~50% at 7 hours.
- Graph Г (УР тРНК):** Control (solid line) starts at 100%, peaks at ~150% at 1 hour, dips to ~20% at 2 hours, and remains low (~20%) at 3 and 6 hours. Formalin-treated (dashed line) starts at 100%, dips to ~20% at 2 hours, and remains low (~20%) at 3 and 6 hours.
- Graph Д (УР зРНК):** Control (solid line) starts at 100%, peaks at ~190% at 2 hours, dips to ~70% at 3 hours, and ends at ~60% at 7 hours. Formalin-treated (dashed line) starts at 100%, peaks at ~160% at 3 hours, dips to ~70% at 5 hours, and ends at ~60% at 7 hours.
- Graph Е (УР зРНК):** Control (solid line) starts at 100%, peaks at ~120% at 1 hour, dips to ~70% at 3 hours, and rises to ~140% at 6 hours. Formalin-treated (dashed line) starts at 100%, dips to ~60% at 1 hour, and remains low (~60%) at 3 and 6 hours.

За 100 % принят уровень соответствующих показателей у крыс с вживленными электродами, но без электростимуляции.

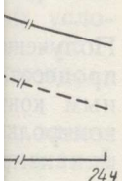
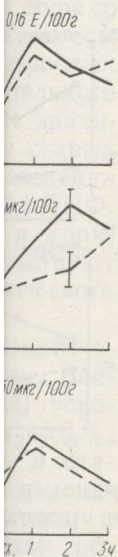
Рис. 4. Влияние различных доз инсулина (*а*), эстрадиолдипропионата (*б*), адреналина (*в*) и денервации (*г*) на мембранный потенциал мышечных волокон икроножной мышцы крыс 8—10 мес (сплошная линия) и 20—28 мес (пунктир).

Figure 1 consists of eight subplots (a-h) showing the dependence of the critical temperature T_c (°C) on the concentration of the second component (wt.-%). The y-axis ranges from 0 to 90°C, with a break between 0 and 80. The x-axis shows concentrations: Исх. (initial), 1, 2, 34, and 24 wt.-%.

- a** $0.04 E/100g$: Solid line peaks at 1 wt.-% (~82°C), dashed line peaks at 1 wt.-% (~85°C).
- б** $0.16 E/100g$: Solid line peaks at 1 wt.-% (~88°C), dashed line peaks at 1 wt.-% (~85°C).
- в** $50 \text{ мкг}/100g$: Solid line increases from Исх. (~75°C) to 34 wt.-% (~82°C), dashed line increases from Исх. (~78°C) to 34 wt.-% (~88°C).
- г** $100 \text{ мкг}/100g$: Solid line increases from Исх. (~80°C) to 2 wt.-% (~90°C), dashed line increases from Исх. (~80°C) to 34 wt.-% (~88°C).
- д** $30 \text{ мкг}/100g$: Solid line peaks at 1 wt.-% (~82°C), dashed line peaks at 1 wt.-% (~85°C).
- е** $50 \text{ мкг}/100g$: Solid line peaks at 1 wt.-% (~85°C), dashed line peaks at 1 wt.-% (~82°C).
- ж** $100 \text{ мкг}/100g$: Solid line peaks at 1 wt.-% (~88°C), dashed line peaks at 1 wt.-% (~85°C).
- з** $100 \text{ мкг}/100g$: Solid line peaks at 1 wt.-% (~88°C), dashed line peaks at 1 wt.-% (~85°C).

Многие нейр
клетку через это
точной мембраны
возникает при де
зон, половые стер
после денервации
При старении
роль над описыв
из рис. 4, при де
поляризация воз

тез белка
отных ме-
вали его
ияния на
едиаторов
даптивное



гипоталамуса
льной РНК
РНК) пе-
дами, но без
адреналина
ной мышцы

и не толь-
ям нейро-
гипоталамо-
гормоны
е влияние
ияция ги-
кани вы-
а, обме-
медиаль-
раженный
дифосфа-
же синте-
очечников

т. 30, № 1

В естественных условиях существования возникают условия длительной повторной активации гипоталамуса, к примеру, при повторных стрессах. Как видно на рис. 3, при моделировании этих ситуаций повторным раздражением гипоталамуса «истощение» индуктивного эффекта быстрее возникает у старых крыс. Описываемые сдвиги в синтезе РНК и белков при повторном раздражении связаны с изменениями, наступающими в гипоталамусе. Об этом свидетельствует, во-первых, то, что при длительном введении гидрокортизона или кортикотропина снижение синтеза РНК, индукции ферментов наступает значительно позже, чем при раздражении гипоталамуса [11]. Во-вторых, нами было показано, что в надпочечниках взрослых животных после раздражения гипоталамуса отмечается уменьшение содержания кортикостерона, аскорбиновой кислоты, холестерина, а у старых эти показатели остались практически неизменными. Следовательно, «истощение» эффекта стимуляции гипоталамуса возникает у старых животных в условиях достаточно высокого функционального состояния других звеньев системы гипофиз — надпочечник — ткани.

Об изменении гипоталамической регуляции трофики тканей свидетельствуют данные о нарушении функции сердечно-сосудистой системы при длительном, многократном раздражении отрицательных эмоциональных зон гипоталамуса [9]. В этих условиях у старых кроликов возникает более выраженная артериальная гипертензия, грубые нарушения трофики миокарда — очаги некрозов, кровоизлияния, рубцовые изменения. В реализации этих эффектов большое значение имеет вазопрессин. Итак, при старении снижается надежность гипоталамической регуляции трофики. Это ограничивает пластическое обеспечение функции, становится одной из причин ее возрастных нарушений.

Для понимания сущности возрастных изменений регуляции трофики необходимо установить связь между описываемыми сдвигами в биосинтезе белка и функцией клетки, между возрастными изменениями двух контуров саморегуляции трофики — нейрогуморальным и внутриклеточным.

Комплексом наших работ был открыт важный внутриклеточный механизм регуляции трофики клетки, механизм взаимосвязи биосинтеза белка и функции клетки [10, 11, 12]. Мы определили его как функции клеток, сопряженные с биосинтезом белка. Оказалось, что активация синтеза определенных белков в самых различных клетках (гепатоциты, кардиоциты, нейроны, клетки скелетных мышц) приводит к развитию гиперполяризации плазматической мембраны клеток. Об этом свидетельствовало, в частности, то, что, во-первых, ингибиторы различных звеньев системы биосинтеза белка (актиномицин Д, оливомицин, цуромидин, циклогексимид) предупреждают развитие гиперполяризации мембраны; во-вторых, связь между временем наступления активации синтеза РНК и ростом величины мембранного потенциала клеток. Возникающая при активации синтеза белка гиперполяризация существенно влияет на функцию клетки, ее возбудимость, секреторную активность, транспорт веществ в клетку, генерацию энергии в ней. Конечно, речь идет об усилении синтеза не всех белков, об активации определенных генетических локусов и усилении синтеза определенного мембрано-активного белка. По нашим данным, — это пептид, обладающий гиперполяризующим эффектом [13].

Многие нейрогормональные влияния оказывают воздействие на клетку через этот механизм связи синтеза белка и поляризации клеточной мембраны. Так, по нашим данным, гиперполяризация клетки возникает при действии анаболических гормонов (инсулин, гидрокортизон, половые стероиды), при стимуляции гипоталамуса, в первые часы после денервации.

При старении существенно изменяется нейрогормональный контроль над описываемым трофическим механизмом клетки. Как видно из рис. 4, при действии малых доз гормона более выраженная гиперполяризация возникает в клетке старых животных. Вместе с тем по

мере увеличения дозы гормона рост величины мембранного потенциала более выражен у взрослых крыс. Следовательно, при старении ограничивается гормональная регуляция трофическим процессом, суживается возможный диапазон гормональной регуляции связи белка и функции клетки. Ослабляется при старении и нервный контроль трофики клетки. Как видно из рис. 4, денервация, перерезка седалищного нерва вызывает у старых крыс менее выраженную гиперполяризацию икроножной мышцы. Гиперполяризация эта синхронна активации синтеза белка и предупреждается ингибиторами этого процесса. Иными

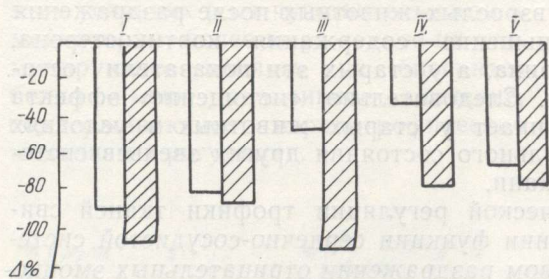


Рис. 5. Снижение индуктивного эффекта барбитуратов и гидрокортизона под влиянием гиперполяризации плазматической мембраны клеток печени взрослых и старых крыс.

За 100 % принят уровень активности ферментов при введении индукторов. Белые столбики — взрослые крысы (6—8 мес); заштрихованные столбики — старые (24—26 мес). I — цитохром P-450; II — аминопиримидеметилаза; III — фруктозо-1,6-дифосфатаза; IV — тирозинаминотрансфераза; V — триптофанпирролаза.

словами, ослабление нейротрофической регуляции в старости опосредуется через систему синтеза белка, и это влияет на функцию клеток, во-первых, изменяя их пластическое обеспечение, во-вторых, через механизмы связи синтеза белка и гиперполяризации.

Трофические процессы в клетке организованы по принципу саморегуляции. Нами было показано, что возникающая при активации синтеза белка гиперполяризация по принципу обратной связи подавляет активность некоторых биосинтетических процессов. В старости этот мембранный механизм подавления выражен в большей мере. Это было доказано мною и Г. И. Парамоновой в опытах с изучением влияния гиперполяризации, моделируемой анодом постоянного тока на индуктивный синтез ферментов. Известно, что индукция многих ферментов связана с синтезом их молекул *de novo*, с активацией процесса транскрипции, биосинтезом информационных РНК. Индукция ферментов микросомального окисления в печени вызывалась фенобарбиталом, а ферментов глюконеогенеза и обмена аминокислот — гидрокортизоном. На рис. 5 представлены данные о влиянии анодной гиперполяризации на индуктивный синтез ферментов. Как у взрослых, так и у старых крыс гиперполяризация подавляет индукцию ферментов. Однако это подавление в старости выражено в большей мере, чем у взрослых животных. Этот ингибирующий эффект гиперполяризации на индуктивный синтез ферментов не связан с изменением проникновения в клетки индуктора. Прямое определение показало, что концентрация фенобарбитала и гидрокортизона в клетках при анодной гиперполяризации не снижается, а растет.

Итак, с возрастом существенно изменяется нейротрофическая регуляция, и это становится важным механизмом старения клеток. Известно, что существует три типа старения клеток: а) первично стареющие клетки; б) клетки, старение которых является сплавом собственно возрастных изменений и изменений нейротрофической регуляции; в) клетки, стареющие вторично в результате регуляторных изменений и нарушений кровоснабжения. В соответствии с этой классификацией становится ясным участие нейротрофических механизмов в старении клеток.

В регуляции трофики тканей принимает участие ряд местных механизмов регуляции — система обмена аденозина, простагландины, калликrein-кининовая система и др. Показано, что при старении в условиях ослабления центрального нервного контроля могут активироваться некоторые системы местной регуляции, и это имеет важное адаптивное значение [13].

Изменение иннервируемых ма самой нервной жутся РНК, бел рами, предполага ческая связь су ние при старени влияет на состоя что возникающее ческих окончания медиаторного об недостаточность сдвиги в активн может быть резу ческого тока веще щественно умень структур мозга. го тока является нейрона, нарушен Таким образом, в дует включить, во его трофики; во-то стояние иннервиру

Интересно в св что подобно амebe лится и долго не с оттекает через ако способствовать старени

Единичные дан только количествен Вместе с тем в рез меняется синтез раз появление ранее не динамика характери составе аксогана в нейротрофические м лением интенсивнос состава, изменением

Существенное з имеет показанное с ограничивающее воз процессов. Очевидно старения различных первых, степенью не ми процессами в р нарушения нервной ре гормональной рецелл морегуляции трофик

Основной вопро старение генетическ зультат неизбежных ности организма? Ф времени, убеждает в рение, а генотипичес на увеличение продо лекса воздействий, за животного и наруша разрывно связано со оно неизбежно, генети запрограммированно, включается каким-то

потенциала
и старении
процессом, су-
вязи белка и
роль трофи-
ческой связи
поляризации
и активации син-
са. Иными

индуктивного
и гидро-
лизом гиперпо-
тической мемб-
ры взрослых и
крыс.

вены активности
индукторов.
крысы (6-
столбики —
цитохром P-450;
лаза; III — фрук-
IV — тирозинами-
триптофанпиро-

и опосреду-
цию клеток,
х, через ме-

ципу само-
ивации син-
подавляет
арости этот
е. Это было
влияния ги-
а индуктив-
ментов свя-
транскрип-
тов микро-
том, а фер-
кортизоном.
поляризации
и у старых
Однако это
рослых жи-
индуктивный
я в клетки
я фенобар-
ризации не

еская регу-
ок. Извест-
стареющие
ственно воз-
и; в) клет-
ий и нару-
цией стано-
ии клеток.
тных меха-
ины, калл-
и в усло-
вироваться
адаптивное

Изменение трофического контроля влияет не только на старение иннервируемых тканей, но и является причиной нарушения метаболизма самой нервной системы. С аксоплазматическим током веществ движутся РНК, белки, отдельные органоиды клеток, везикулы с медиаторами, предполагаемые трофогены. Важно, что подобная аксоплазматическая связь существует и между центральными нейронами. Замедление при старении аксоплазматического тока веществ существенно влияет на состояние синапсов, эфферентных клеток. Можно полагать, что возникающее в старости снижение запаса медиаторов в пресинаптических окончаниях, падение здесь активности и содержания ферментов медиаторного обмена, уменьшение числа митохондрий и в связи с этим недостаточность энергетического обеспечения синаптической передачи, сдвиги в активном транспорте ионов, в количестве ионных каналов может быть результатом показанного нами ослабления аксоплазматического тока веществ. По литературным данным [14, 15], в старости существенно уменьшается аксоплазматический ток веществ и в ряде структур мозга. Следует полагать, что нарушение аксоплазматического тока является одной из ведущих причин нарушения трофики самого нейрона, нарушения синаптической передачи, старения нервной клетки. Таким образом, в понятие нейротрофические механизмы старения следует включить, во-первых, старение нейрона в результате нарушения его трофики; во-вторых, влияние нарушения трофики нейрона на состояние иннервируемых тканей.

Интересно в связи с этим сослаться на Жинкина [4], полагающего, что подобно амебе в опытах Гартманна (1931), нервная клетка не делится и долго не стареет потому, что часть ее протоплазмы постепенно оттекает через аксотоки. Ослабление аксотока должно, очевидно, способствовать старению нейрона.

Единичные данные, которыми мы располагаем, характеризуют только количественно возрастные изменения аксоплазматического тока. Вместе с тем в результате гено-регуляторных сдвигов неодинаково изменяется синтез различных РНК, белков и, более того, предполагается появление ранее не синтезировавшихся. Можно полагать, что подобная динамика характеризует и работу генома нейрона и отражается на составе аксотока в старости. Иными словами, можно предполагать, что нейротрофические механизмы старения определяются не только ослаблением интенсивности аксотока, но и качественным изменением его состава, изменением соотношения его различных компонентов.

Существенное значение в нейротрофических механизмах старения имеет показанное снижение надежности гипоталамической регуляции, ограничивающее возможность длительной стимуляции пластических процессов. Очевидно, роль нейротрофических нарушений в механизме старения различных тканей неодинакова. Она будет определяться, во-первых, степенью нервной и гормональной регуляции над трофическими процессами в разных тканях; во-вторых, различной степенью нарушения нервной регуляции тканей в старости, изменением состояния гормональной рецепции; в-третьих, состоянием местных механизмов саморегуляции трофики тканей.

Основной вопрос геронтологии сводится к следующему: является старение генетически запрограммированным процессом или оно результат неизбежных нарушений, возникающих в ходе жизнедеятельности организма? Фактический материал, накопленный к настоящему времени, убеждает в том, что генетически запрограммированно не старение, а генотипические проявления процесса витаякта, направленного на увеличение продолжительности жизни. Старение же — итог комплекса воздействий, закономерно повторяющихся в течение всей жизни животного и нарушающих жизнедеятельность организма. Старение неразрывно связано со всей биологической организацией живого и потому оно неизбежно, генетически детерминированно. Детерминированно, а не запрограммированно, т. е. предопределено самой сутью жизни, но не включается каким-то специальным генетическим механизмом. Нейро-

трофические влияния являются важным механизмом регуляции гомеостаза клеток, механизмом витаукта. Однако неизбежно возникающие со временем их нарушения становятся причиной многих возрастных изменений организма.

V. V. Frolkis

NEUROTROPHIC MECHANISMS OF AGING

Changes in the neurohumoral regulation of trophics are an important mechanism of aging. With age, the neural control over trophic processes is impaired. The axoplasmic flow of substances is slowed down in old rats that is linked with altered energetic processes in the neuron. Denervation induces less marked shifts of RNA and protein synthesis in the liver of old rats. The hypothalamic mechanisms of protein synthesis regulation show a decrease of their reliability. Long-term stimulation of the hypothalamus in old rats induces earlier weakening of the protein synthesis. The relationship between protein synthesis and electric properties of the membrane at an old age is disturbed.

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

Список литературы

1. Безруков В. В. Гипоталамус при старении. — В кн.: Физиологические механизмы старения. Л.: Наука, 1982, с. 94—107.
2. Верхратский Н. С. Возрастные особенности влияния норадреналина на биосинтез белка. — В кн.: Генетические механизмы старения и долголетия. Киев, 1977, с. 81—86.
3. Глебов Р. Н., Крыжановский Г. Н. Взаимосвязь аксонального тока макромолекул и органелл с функцией синапсов. — В кн.: Функциональная биохимия синапсов. М.: Медицина, 1978, с. 29—46.
4. Жинкин Л. Н. Руководство по цитологии. — М.: Наука, 1966, т. 2.—550 с.
5. Замостьян В. П. Возрастные особенности нейро-гуморальной регуляции трофики скелетных мышц: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1964.—25 с.
6. Никитин В. Н., Голубицкая Р. И., Силин О. П. и др. Возрастные изменения биохимизма денервированных органов. — Тр. Харьков. ун-та, 1956, 24, с. 79—99.
7. Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. — М.: Биомедгиз, 1935.—215 с.
8. Пархотик И. И. Некоторые показатели возрастных особенностей денервации мышц. — Физиол. журн., 1964, 10, № 6, с. 803—805.
9. Рушкевич Ю. Е. Влияние длительного раздражения гипоталамуса на некоторые показатели функции сердечно-сосудистой системы у животных разного возраста. — Физиол. журн., 1980, 26, № 1, с. 3—9.
10. Фролькис В. В. Регулирование, приспособление и старение. — Л.: Наука, 1970.—458 с.
11. (Фролькис В. В., Безруков В. В., Мурадян Х. К.) Frolkis V. V., Bezrukov V. V., Muradian Kh. K. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation of RNA synthesis in aging. — Exp. Gerontol., 1979, 14, N 2, p. 77—86.
12. Фролькис В. В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. — Киев: Наук. думка, 1981.—308 с.
13. (Фролькис В. В.) Frolkis V. V. Aging and life-prolonging processes. Wien—New York: Springer—Verlag, 1982.—480 p.
14. Barondes S. H. Further studies of the transport of protein to nerve endings. — J. Neurochem., 1968, 15, N 4, p. 343—350.
15. Geinisman J., Bondareff J., Telser A. Diminished axonal transport of glycoprotein in the senescent rat brain. — Mech. Ageing and Develop., 1977, N 6, p. 363—378.
16. Gutmann E. Neurotrophic relations. — Ann. Rev. Physiol., 1976, 38, N 1, p. 117—126.
17. Gutmann E., Hanzlikova V. Basic mechanisms of ageing in the neuromuscular system. — Mech. Ageing and Develop., 1976, 18, N 5, p. 327—349.
18. McMartin D., O'Connor J. Effect of age on axoplasmic transport of cholinesterase in rat nerves. — Mech. Ageing and Develop., 1979, 10, N 3, p. 241—249.
19. Ochs S. Effect of maturation and aging on the rate of fast axoplasmic transport in mammalian nerve. — Progr. Brain Res., 1973, N 2, p. 219—233.

Ин-т геронтологии АМН СССР, Киев

Поступила 28.06.83

ОРИЕНТИРО

В современ
место отводится
организма явля
нервной системы
[11] убедительн
онтогенезе во м
но и формирует
способности орг
мов, способству
продолжительно
ся понять роль
ции в сдвигах
ного организма
определившийся
в построении ко
6], которая, при
за его деятельно
уровня в тот или
телей интегра
рефлекс (ОР), п
рефлекторную и
визну и значимо
печивающую вне
вирующие стру
ческие образова
нижележащими
ОР в процессе ж
тельной активнос
гративная деятел
ОР обеспечивает
составляющих (Э
ма гиппокампа,
В литературе ос
довательской дея
Исследования воз
показателя интег
у 147 практически

Методика. Поли
нальным энцефалогра
лярным способом от
гистрировали по мет
поверхности кисти. З
менение частоты серд
ем отведения. Индиф
тельностью 1—4 с) и
ли достижением стой
3—5 предъявлениях
женности ЭЭГ, КГР,
дования пространств
зовали частотный по
ющий автоматическое
кий, бета-высокий от
тегративный анализ
характеристику их ин
мам за «эпоху» анали
щем спектре ЭЭГ его
нов, принимая сумму
дельно левого и право
изучение динамики ет