

Characterization of the structural gene and an proopiomelanocortin. — *Nature*, 1982, **297**, 10.

Cloned genes. — *Nature*, 1981, **292**, N 5823, 10.

P. The effect of glucocorticoid on the insulin action. — *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 1981, **52**, 10.

Enzymic effects of glucocorticoids on insulin action. Berlin etc.: Verlag, 1979, p. 583—591.

Wong K. J., Mooney J. S. Entry of insulin into the nucleus: autoradiographic analysis. — *Science*, 1981, **213**, N 4561, p. 1000—1002.

E. A. et al. Action of insulin at the nuclear level. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1982, **79**, N 19, p. 5823—5827.

Glucocorticoid receptor-hormone complex in cloned mouse mammary tumor virus long terminal repeat. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1982, **79**, N 19, p. 5828—5832.

Ostrowski M. C. Analysis of glucocorticoid action in the presence of a viral oncoprotein. — *Cold Spring Harbor, 1982*, vol. 4, p. 165—170.

Response of liver to cortisone in alloxan diabetic rats. — *Endocrinology*, 1979, **105**, N 1, p. 254—256.

Winkler J. et al. Heterogeneity of AIT-20 cell membrane receptor. — In: *Steroid Hormone Receptors*, Mass. 1978. New York; London, 1979, p. 1—10.

Oliver J. T. Insulin antagonism of glucocorticoid action in cultured foetal hepatocytes. — *Eur. J. Clin. Invest.*, 1982, **12**, N 1, p. 45—49.

Insulin stimulates the phosphorylation of the glucocorticoid receptor. — *Science*, 1982, **215**, N 4529, p. 1000—1002.

Chemical mechanism of insulin action via the glucocorticoid receptor. — *Mol. and Cell Biochem.*, 1981, **40**, N 3, p. 1—10.

Daley D. Effects of corticosterone and insulin on isolated rat hepatocytes. — *FEBS Lett.*, 1981, **135**, N 1, p. 1—5.

Fluorescent derivatives of insulin in nuclei, mitochondria. — *Cell. Tissue Res.*, 1980, **210**, N 1, p. 1—10.

Effect of rat liver after cortisol treatment: a possible mechanism of action. — *Endocrinology*, 1974, **77**, N 2, p. 298—309.

Effect of hydrocortisone on the expression of insulin and alloxan diabetic rats. — *Endocrinology*, 1979, **105**, N 1, p. 254—256.

A. Loeb J. N. ³H-O Dexamethasone binding in the presence of sex, and adrenal status. — *Endocrinology*, 1981, **109**, N 1, p. 1—10.

et al. Purified glucocorticoid receptors bind to DNA and whose transcription is regulated by the glucocorticoid receptor. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, **78**, N 11, p. 6823—6827.

berg Z. et al. Polypeptide hormones: intracellular action. — *Progr. Horm. Res.*, 1981, **37**, p. 539—582.

G. Avdonina T. A. Transcriptional mapping of the glucocorticoid receptor gene. — *Gene*, 1983, **24**, N 1, p. 115—124.

et al. Regulated expression of human growth hormone gene. — *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1982, **79**, N 2, p. 623—631.

Insulin auf die *in vitro* RNS-Synthese von insulin in alloxan-diabetischen Ratten. — *Acta biol. et med.*, 1981, **32**, N 1, p. 1—10.

Glucocorticoid-receptor complex. — *Physiol. Rev.*, 1981, **61**, N 1, p. 1—10.

of the nuclear insulin receptors. — *J. Cell. Physiol.*, 1981, **130**, N 1, p. 1—10.

R. Association of mitochondria with intermembrane space. — *Cell. and Tissue Res.*, 1981, **225**, N 1, p. 1—10.

Mammary tumor virus DNA contains sequences for the glucocorticoid receptor. — *Cell*, 1981, **27**, N 2, p. 257—261.

37. Valentin K., Gebhardt R., Mecke D. Regulation of tyrosine aminotransferase activity in primary cultures of rat hepatocytes: two modes of insulin action? — *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 1982, **363**, N 9, p. 891.
38. Vigneri R., Goldfine I. D., Wong K. Y. et al. The nuclear envelope: the major site of insulin binding in rat liver nuclei. — *J. Biol. Chem.*, 1978, **253**, N 7, p. 2098—2103.

Киев, ин-т эндокринологии и обмена веществ.

Поступила 04.01.84

УДК 612.014:612.015.3

В. В. Фролькис

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

Время неумолимо и безжалостно. Стареют не только люди, но и творческие коллективы. И вместе с тем возраст, рабочий потенциал любого коллектива определяется не сроком его существования, а творческими возможностями, сочетанием традиций и новаторства.

Вот уже 50 лет на развитие физиологии у нас в республике, и во многом у нас в стране большое влияние оказывает Институт физиологии АН УССР. Созданный А. А. Богомольцем Институт физиологии во многом определил становление принципиально новых направлений в экспериментальной и клинической физиологии. В наши дни мы являемся свидетелями нового пика расцвета этого творческого коллектива. Если обратиться к прошлому и настоящему, то следует отметить особую роль института в становлении проблемы старения, а сейчас — в раскрытии молекулярных и клеточных механизмов физиологических функций. Именно в развитии этих традиций я и решил посвятить статью молекулярным механизмам изменения некоторых функций в старости.

В наши дни уже тривиальным стало утверждение о необходимости изучения механизмов старения на разных уровнях жизнедеятельности организма — молекулярном, клеточном и т. д. И вместе с тем главное заключается в системном анализе, в слиянии всех возрастных изменений в целостное представление о механизмах старения организма, т. е. о механизмах изменения его физиологических функций. Решение этой задачи связано с успехами молекулярной физиологии старения. В настоящей статье анализируются молекулярные механизмы возрастных изменений нервного контроля, сократительной функции сердца, мембранные механизмы старения клеток.

Важнейшей закономерностью старения является ослабление нервного контроля над деятельностью клеток и органов. Показано, что в процессе старения растут пороги раздражения симпатических и парасимпатических нервов, изменяется возбудимость и лабильность вегетативных ганглиев [3]. Наряду с этим меньшие дозы катехоламинов, ацетилхолина вызывают у старых крыс и кроликов изменения сократительной способности сердца, минутного объема крови, тонуса сосудов, сокращения скелетных мышц и др. Это ослабление нервного контроля во многом связано с деструкцией нервных окончаний, с изменениями в синтезе медиаторов. Так, по данным [1], при старении происходит прогрессивное снижение синтеза ацетилхолина в предсердиях. Об интенсивности синтеза медиатора судили по приросту его до и после инкубации. В этих условиях содержание ацетилхолина в сердце одномесячных крыс растет с $(5,61 \pm 0,83)$ до $(11,8 \pm 1,37)$ мкг/г ткани, в 8—10 мес — с $(4,69 \pm 0,53)$ до $(6,38 \pm 0,34)$; в 24—26 мес — с $(2,65 \pm 0,42)$ до $(2,99 \pm 0,52)$. В старости снижается надежность системы синтеза ацетилхолина. При раздражении блуждающего нерва наступает выход везикул ацетилхолина из пресинаптических окончаний и одновременно активируется синтез медиатора. Как видно, на

рис. 1, при 30 с раздражении блуждающего нерва содержание ацетилхолина в предсердиях молодых и взрослых крыс нарастает, а у старых — падает. Снижение содержания ацетилхолина у старых крыс при раздражении блуждающего нерва связано с уменьшением «мощности» системы синтеза ацетилхолина.

Ключевым ферментом синтеза ацетилхолина является холинацетилтрансфераза, катализирующая перенос ацетата на холин. В нашей лаборатории были сопоставлены возрастные изменения активности

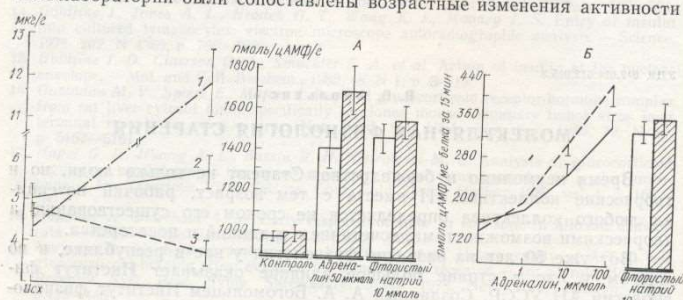


Рис. 1. Влияние раздражения правого блуждающего нерва на содержание ацетилхолина в устье половой вены у крыс разного возраста. 1 — одномесячные; 2 — 8–10-месячные; 3 — 26–28-месячные крысы.

Рис. 2. Регуляция циклазной системы в миокарде крыс разного возраста. А — содержание цАМФ, белые столбики — взрослые крысы, заштрихованные — старые. Б — активность аденилатциклазы. Сплошная линия — взрослые, штриховая — старые крысы.

холинацетилтрансферазы в миокарде, седалищном нерве, симпатических ганглиях, скелетной мышце. Оказалось, что у старых животных активность фермента ниже, чем у взрослых, в предсердиях на 27 %, в седалищном нерве на 32 %, в симпатических ганглиях на 21 %. Кроме того, снижение интенсивности синтеза ацетилхолина в старости связано с уменьшением концентрации кофактора А, синтеза АТФ. Итак, молекулярной основой возрастных изменений холинергических нервных влияний являются сдвиги в синтезе ацетилхолина.

Ослабление адеренергического нервного контроля связано со сдвигами в синтезе норадреналина. В старости существенно падает активность тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы, дофамин-β-оксидазы в сердце [6, 7, 9], т. е. важнейших ферментов, определяющих синтез норадреналина. С этим связано, по нашим данным, снижение в старости содержания норадреналина в крови в ряде органов (сердца, се-лезенки).

Существуют и другие доказательства уменьшения запасов катехоламинов в симпатических терминалях в старости. Как известно, резерпин приводит к опустошению запасов катехоламинов, резкой потере числа адеренергических везикул. По данным нашей лаборатории (Т. Ю. Лакиза), у старых животных резерпин вызывает более выраженные сдвиги гемодинамики, что связано с изменением запасов их в симпатических терминалях.

Работами лаборатории показаны молекулярные механизмы, определяющие изменения реактивности клеток к медиаторным влияниям. При старении изменяется соотношение различных путей превращения норадреналина — активность катехол-О-метилтрансферазы не изменяется, а моноаминоксидазы растет [1]. Это приводит к неодинаковому распаду медиатора, выделившегося в синаптическую щель и расположенного интранейронально. Прекращение действия норадреналина происходит в результате как распада его, так и удаления из мест контакта с рецепторами, благодаря активному его обратному захвату. У старых

животных страдает обратными терминалями, что было веной. Все это приводит к медиатор дольше находится более длительный в механизмах изменения ртической мембране, в сческие нуклеотиды. Дан неоднозначны. По одним сердце в старости не изность. По другим — в 2 рецепторов снижается, и этим можно объяснить нам повышается, но реа

Важные молекулярные в старости, и в частности этапах передачи информации [2], в старости не изменяются циклазы и содержания адреналина более выражены у старых животных. Подобная (1978) и на примере ворты натрий в определензу. Как видно из рис. 2 натрий более выражен одним свидетельством клеток к адеренергическим дят серьезные изменения эстеразы в ряде органов ацетилхолина в условиях роста может иметь опревуя сохранению определенно чувствительности

Существенное значение имеет снижение вавоющаяся гипоксия миокарда минутный и ударный функции. Нами и В. Г. Итительной функции сердца выявляется при старении (кошки, собаки) и человека миокарда является частности, часто развива Как видно из табл. 1, пррых крыс быстрее разви статочности, падения сок

Нами совместно с мым Л. Н. Богацкой, бмы изменения функции с пах генерации, транспорт коллективом, руководимы возрастные изменения сной причиной снижения с снижению интенсивнос с уменьшением числа активности отдельных зв дыхательные ферменты хондриальным. По данн интенсивность синтеза м синтезируются на митох важнейших причин нару

Таблица 1. Изменение гемодинамики и сократительной функции миокарда

Исследуемые показатели	Возраст		У крыс разного возраста при экспериментальном старении	
	Контроль	Аварийная стадия	Стадия относительно устойчивой работоспособности	Крысы
Минутный объем крови, мл/мин	92,6±3,0	74,3±9,1	107,0±4,8	70
Ударный объем крови, мл	0,26±0,02	0,21±0,01	0,27±0,02*	0,1
Сердечный индекс, л/мин/м ²	1,890±0,02	1,665±0,04	2,703±0,06	1,3
Систолическое давление в левом желудочке, кПа	11,95±0,41	13,75±0,74	12,99±0,35*	12,1
Максимальная скорость нарастания внутрижелудочкового давления, кПа/с	450±33	626±95	721±109	3
Индекс сократимости, отн. ед.	60,0±2,3	69,4±2,8	83,0±4,7	47
Интенсивность функционирования структур миокарда, кПа/г	1,89±0,13	1,70±0,10*	1,33±0,15	1,1

Примечание: Все сдвиги внутри возрастных групп и между возрастными группами достоверны за исключением* ($p > 0,05$).

ется снижение интенсивности биосинтеза белка. Как видно из табл. 2, в старости снижается интенсивность окислительного фосфорилирования. Обращает на себя внимание то, что сопряжение окисления и фосфорилирования в старости нарастает, и это имеет определенное адаптивное значение. Приспособительное значение имеет и нарастание интенсивности гликолиза и гликогенолиза в миокарде, рост активности гликолитических ферментов (табл. 2).

Важным молекулярным механизмом изменения сократительной способности сердца являются изменения в системе транспорта энергии. Как видно из табл. 2, в старости значительно уменьшается содержание креатинфосфата и особенно снижается активность митохондриальной креатинфосфокиназы. Эти звенья являются лимитирующими в системе обеспечения сердца энергией. Действительно, количество креатинфосфата в сердце старых животных по сравнению со взрослыми уменьшается значительно резче, чем количество АТФ (—48,2 и 21,9 %), активность митохондриальной креатинфосфокиназы падает, а миофибриллярной — практически не изменяется. Итак, в процессе старения, несмотря на мобилизацию адаптивных сдвигов, снижается надежность системы энергетического обеспечения сердца, падает энергетический заряд миокарда. Система энергетического обеспечения сердца в старости изменена уже в обычных условиях деятельности, и особенно ее недостаточность выявляется при повышенной нагрузке на миокард. Так, по данным Т. Н. Козинца, вслед за коарктацией аорты (на 14—16 день) общий пул аденилнуклеотидов, содержание креатинфосфата у взрослых крыс не изменяется, а у старых падает соответственно на 23,3 и 13,0 %. Активность креатинфосфокиназы гомогената у взрослых растет на 47,9, а у старых только на 22,7 %.

К настоящему времени доказана роль ионов кальция в регуляции сократительной функции сердца. Одним из важнейших регуляторов внутриклеточной концентрации кальция является система мембран саркоплазматического ретикулума и встроенный в них фермент — Ca^{2+} -зависимая АТФаза. От работы этой системы, входа и выхода кальция из саркоплазматического ретикулума зависит соотношение систолы и диастолы. Кальций-зависимая АТФаза имеет два центра — АТФазный и Ca^{2+} -транспортирующий, которые обеспечивают перенос ионов кальция внутрь саркоплазматического ретикулума против высокого градиента концентрации. По нашим данным, величина мембранного потенциала, потенциала действия миокардиальных волокон в старости существенно не изменяется. Однако величина овершута падает: у взрослых ($22,2 \pm 1,4$), у старых ($16,0 \pm 2,0$) мВ. По [10], величина овершута зависит от медленного натрий-кальциевого тока в фазу деполяризации. Снижение овершута кардиоцитов в старости связано, видимо, с изменением

медленного натрий-кальциевого сопряжения.

В работе, проведенной в нашей лаборатории, было показано, что в старости мембран саркоплазматического ретикулума накапливают ионы кальция, что приводит к снижению активности Ca^{2+} -зависимых ферментов. В работе, проведенной в нашей лаборатории, было показано, что в старости мембран саркоплазматического ретикулума накапливают ионы кальция, что приводит к снижению активности Ca^{2+} -зависимых ферментов.

Четкие сдвиги в функционировании саркоплазматического ретикулума, Ca^{2+} -аккумулирующих систем, в старости животных сохранены, в то время как в саркоплазматическом ретикулуме старых животных содержание Ca^{2+} снижается, что отражается на снижении активности саркоплазматического ретикулума.

Итак, изменения в системе энергетического обеспечения сердца в старости выявляются при повышенной нагрузке на миокард.

Первичной молекулярной причиной является синтез белков. Известно, что возрастные изменения в старости проявляются в том, что в старости снижается синтез белков. В нашей лаборатории [3] было показано, что в старости снижается синтез белков. В нашей лаборатории [3] было показано, что в старости снижается синтез белков. В нашей лаборатории [3] было показано, что в старости снижается синтез белков.

амики и сократительной функции миокарда

у крыс разного возраста при экспериментальной гиперфункции сердца ($M \pm m$)

	Взрослые		Старые	Старые	
	Контроль	Аварийная стадия	Стадия относительно устойчивой работоспособности	Контроль	Аварийная стадия
Взрослые	92,6 $\pm$ 3,0	74,3 $\pm$ 9,1	107,0 $\pm$ 4,8	76,2 $\pm$ 2,4	40,0 $\pm$ 3,2
Взрослые	0,26 $\pm$ 0,02	0,21 $\pm$ 0,01	0,27 $\pm$ 0,02*	0,22 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,04
Взрослые	1,890 $\pm$ 0,02	1,665 $\pm$ 0,04	2,703 $\pm$ 0,06	1,342 $\pm$ 0,06	0,796 $\pm$ 0,04
Взрослые	11,95 $\pm$ 0,41	13,75 $\pm$ 0,74	12,99 $\pm$ 0,35*	12,26 $\pm$ 0,39	12,11 $\pm$ 0,62*
Взрослые	450 $\pm$ 33	626 $\pm$ 95	721 $\pm$ 109	353 $\pm$ 25	273 $\pm$ 14
Взрослые	60,0 $\pm$ 2,3	69,4 $\pm$ 2,8	83,0 $\pm$ 4,7	47,4 $\pm$ 3,9	26,6 $\pm$ 4,0
Взрослые	1,89 $\pm$ 0,13	1,70 $\pm$ 0,10*	1,33 $\pm$ 0,15	1,10 $\pm$ 0,05	1,32 $\pm$ 0,07
Взрослые					1,25 $\pm$ 0,09*

групп и между возрастными группами достоверны за исключением* ($p > 0,05$).

верны за исключением* ($p > 0,05$).

за белка. Как видно из табл. 2, интенсивного фосфорилирования. напряжение окисления и фосфорилирует определенное адаптивное имеет и нарастание интенсивности миокарде, рост активности глико-

и изменения сократительной способности в системе транспорта энергии. нительно уменьшается содержится активность митохондриальных лимитирующими в системе. ствительно, количество креатинина по сравнению со взрослыми. нчество АТФ ($-48,2$ и $21,9\%$), фосфокиназы падает, а миофибрия. И так, в процессе старения, сдвигов, снижается надежность сердца, падает энергетический его обеспечения сердца в стадиях деятельности, и особенно ее ценной нагрузке на миокард. Так, ктацией аорты (на 14—16 день) ние креатинфосфата у взрослых соответствует на 23,3 и 13,0 %. ната у взрослых растет на 47,9,

оль ионов кальция в регуляции из важнейших регуляторов является система мембран саркомерный в них фермент — Ca^{2+} -зависимый, входа и выхода кальция из сит соотношение систолы и диастолы два центра — АТФазный и ечивают перенос ионов кальция ма против высокого градиента иона мембранного потенциала, олокон в старости существенно та падает: у взрослых ($22,2 \pm 0$), величина овершута зависит в фазу деполяризации. Снижение, видимо, с изменением

медленного натрий-кальциевого тока, влияющего на электрохимическое сопряжение.

В работе, проведенной совместно с Р. А. Фролькис и Л. С. Мхитарян, было показано, что в старости значительно снижается способность мембран саркоплазматического ретикула связывать и, особенно, накапливать ионы кальция. Это выявляется в условиях добавления в среду инкубации преципитирующего аннона оксалата калия. Наряду с этим активность основного кальций-транспортирующего белка мембран саркоплазматического ретикула — Ca^{2+} -зависимой АТФазы, имеет некоторую тенденцию к повышению в старости. Влияние эндогенного фосфорилирования на активацию этого фермента выражено у старых животных в меньшей степени, чем у взрослых. Так, прирост активности Ca^{2+} -зависимой АТФазы в этих условиях у старых животных в два раза ниже, чем у взрослых.

Четкие сдвиги в функции кальциевого насоса мембран саркоплазматического ретикула указывают на разобщение его АТФазных и Ca^{2+} -аккумулирующих свойств: способность к гидролизу АТФ у старых животных сохранена, в то время как накопление и связывание кальция саркоплазматическим ретикулом уменьшено. В связи с этим отношение $\text{Ca}/\text{АТФ}$, отражающее эффективность работы кальциевого насоса саркоплазматического ретикула, у старых животных почти в два раза ниже, чем у взрослых. Можно полагать, что снижение способности саркоплазматического ретикула в старости связывать и накапливать Ca^{2+} является одной из причин падения сократительной функции сердца.

Итак, изменения электрохимического сопряжения, благодаря нарушению кальциевых токов, являются одной из причин нарушения сократительной функции сердца в старости.

Первичной молекулярной основой осуществления функции клеток является синтез белков. Отсюда уже априорно можно было бы утверждать, что возрастные изменения биосинтеза белка неизбежно скажутся на основных проявлениях функции клетки. В этом случае речь должна идти о возрастных изменениях пластического обеспечения функции. В нашей лаборатории [3, 4] был открыт принципиально новый тип связи между биосинтезом белка и функцией клетки, новый тип внутриклеточной саморегуляции, имеющий большое значение для понимания механизма старения клеток. На примере различных клеток (кардиоцит, гепатоцит, нейрон) было показано, что при значительной активации биосинтеза белка (действие гормонов, регенерация, кровопотеря) развивается гиперполяризация клеточных мембран. Ингибиторы биосинтеза белка (актиномицин Д, пурамицин) предупреждают развитие этой гиперполяризации [3, 4]. Оказалось, что возникающая гиперполяризация сама по себе влияет на интенсивность процессов транскрипции и трансляции. В опытах, проведенных совместно с Г. И. Парамоновой, на жи-

Таблица 2. Возрастные изменения показателей энергетического обмена миокарда крыс ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Возраст (мес)		% изменения
	8-12	26-30	
А. Тканевое дыхание и активность дыхательных ферментов			
1. Потребление кислорода (Q_{O_2})			
1) Без субстратов (эндогенное дыхание)	4,00±0,27	1,81±0,36	-54,7
2) С субстратами			
а) сукцинат	8,13±0,73	7,41±0,81	-8,8
б) α-кетоглутарат	9,04±1,04	6,21±0,75	-31,3
Б. Окислительное фосфорилирование			
1. Субстрат сукцинат			
а) ΔO (мкг атомы)	7,48±0,46	7,29±0,67	-2,5
б) ΔPC	8,57±0,98	12,62±0,71	+47,2
в) P/O	1,16±0,14	1,87±0,15	+61,2
2. Субстрат α-кетоглутарат			
а) ΔO (мкг атомы)	8,36±0,30	6,59±0,42	-21,2
б) ΔP	16,63±1,20	21,05±1,40	+26,6
в) P/O	1,97±0,11	3,22±0,11	+63
В. Гликолиз (гликогенолиз) и активность гликолитических ферментов			
1. Гликолиз прирост лактата (мкг·г ⁻¹ × 30 мин ⁻¹ , 37 °C)			
а) анаэробный	772,0±15,0	1037,0±17,0	+34,3
б) аэробный	146,0±9,0	384,0±12,0	+163,0
2. Гликогенолиз (прирост лактата, мкг·г ⁻¹ , 30 мин ⁻¹ , 37 °C)			
а) анаэробный	828,0±19,0	1499,0±24,0	+81,0
б) аэробный	150,0±10,0	643,0±1,17	+328,6
Г. Содержание и соотношение адениннуклеотидов и продуктов их фосфорилирования			
1. Общий пул адениннуклеотидов (мкмоль·г ⁻¹ ткани)			
2. АТФ	3,01±0,12	2,67±0,11	-11,2
3. АДФ	1,41±0,13	1,10±0,05	-21,9
4. АМФ	0,89±0,02	0,65±0,04	-26,9
5. Фн	0,71±0,02	0,92±0,05	+29,6
6. АТФ/АДФ	7,40±0,23	10,25±0,61	+38,5
7. Энергетический заряд Аткинсона	1,58±0,07	0,69±0,03	-56,3
	0,62±0,02	0,53±0,02	-14,5
Д. Креатинфосфокиназная система			
1. КФ (мкмоль·г ⁻¹ ткани)			
2. Креатин	2,43±0,04	1,26±0,09	-48,2
3. КФ/КР	1,84±0,06	2,50±0,09	+38,8
4. Креатинфосфокиназная активность (КФ 2.7.3.2), (мкмоль·креатина мг ⁻¹ белка·мин ⁻¹)	1,32±0,08	0,50±0,01	-62,2
а) гомогенат			
б) митохондрии	1,80±0,01	1,30±0,02	-27,8
в) миофибриллы	1,31±0,04	0,81±0,04	-61,7
	1,12±0,04	1,16±0,05	+3,5

вотных разного возраста изучали влияние гиперполяризации мембран гепатоцитов, моделируемой постоянным анодным током, на интенсивность синтеза РНК и белка при введении инсулина и гидрокортизона. Инсулин в дозе 2 ЕД/100 г через 3,5 ч вызывает в печени взрослых крыс рост синтеза белка на 40,1 %, а РНК — только на 4,0 %. У старых животных эти соотношения противоположны — у них относительная удельная радиоактивность белка растет только на 10,9, а РНК — на 66,7 %. Можно предполагать, что при старении изменяется соотношение между процессами транскрипции и трансляции, синтез одной и той же единицы белка требует большей активации процесса транскрипции, синтеза каких-то фракций РНК. Гидрокортизон (3,5 мг/100 г) у взрослых крыс в

большей мере, чем у с полярзация подавляет У взрослых крыс в эти РНК под влиянием ин гиперполяризации почт и белка. Подобный н перполяризации отмеч синтез белка гидрокор гиперполяризации праи отращает активацию РНК и белка. Гормонь тизон, являются ген ферментов. Как видно

Рис. 3. Влияние гиперполяризации на индуктивный синтез гидрокортизона у зрелых крыс. а — глюкозо-6-фосфатаза; б — фенилаланин-аминопероксидаза; в — трифосфат-аденилат-трансфераза; г — трифосфат-аденилат-трансфераза. Индуктивный эффект при введении бики — при введении гидрокортизона.

гидрокортизона растет зо-6-фосфатазы (Г6Фа) аминокислотного обмена фанпирролазы (ТП). Г ктивного синтеза всех з подобная закономерность содержание и активност циюемых фенобарбитал

Интересно, что сам без предшествующих во и белка. Так, гиперполя приводит к повышению крыс на 77,5 и 56,8, а у с

Итак, в клетке сущ активация синтеза белк а возникающая гиперп стно, что гиперполяриза возбудимость, проникае нерации энергии в клет при активации биосинт деятельности, адаптиров ке свойственна смена ре метаболизма и функции клетки обеспечивает эт делая связь между син цией. Возникающая гип давляет биосинтез белк ние между биосинтетич щее действие на синтез у старых животных, и старения — ослабление. Известно, что при длит тате активации биосинт адаптивное значение. Р точной мембраны на би нее выраженной гиперп

В конечном итоге в даментальной основой в Более выраженное пода

зателей энергетического обмена миокарда ($\pm m$)

Возраст (мес)		% изменения
8-12	26-30	

ность дыхательных ферментов

$1,00 \pm 0,27$	$1,81 \pm 0,36$	-54,7
$1,13 \pm 0,73$	$7,41 \pm 0,81$	-8,8
$1,04 \pm 1,04$	$6,21 \pm 0,75$	-31,3

фосфорилирование

$1,48 \pm 0,46$	$7,29 \pm 0,67$	-2,5
$1,57 \pm 0,98$	$12,62 \pm 0,71$	+47,2
$1,16 \pm 0,14$	$1,87 \pm 0,15$	+61,2
$1,36 \pm 0,30$	$6,59 \pm 0,42$	-21,2
$1,63 \pm 1,20$	$21,05 \pm 1,40$	+26,6
$1,97 \pm 0,11$	$3,22 \pm 0,11$	+63

ность гликолитических ферментов

$2,0 \pm 15,0$	$1037,0 \pm 17,0$	+34,3
$5,0 \pm 9,0$	$384,0 \pm 12,0$	+163,0
$8,0 \pm 19,0$	$1499,0 \pm 24,0$	+81,0
$9,0 \pm 10,0$	$643,0 \pm 1,17$	+328,6

тидов и продуктов их фосфорилирования

$01 \pm 0,12$	$2,67 \pm 0,11$	-11,2
$41 \pm 0,13$	$1,10 \pm 0,05$	-21,9
$89 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,04$	-26,9
$71 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,05$	+29,6
$40 \pm 0,23$	$10,25 \pm 0,61$	+38,5
$58 \pm 0,07$	$0,69 \pm 0,03$	-56,3
$62 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,02$	-14,5

назная система

$43 \pm 0,04$	$1,26 \pm 0,09$	-48,2
$84 \pm 0,06$	$2,50 \pm 0,09$	+35,8
$32 \pm 0,08$	$0,50 \pm 0,01$	-62,2
$60 \pm 0,01$	$1,30 \pm 0,02$	-27,8
$31 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,04$	-61,7
$72 \pm 0,04$	$1,16 \pm 0,05$	+3,5

Влияние гиперполяризации мембран на анодный ток, на интенсивности инсулина и гидрокортизона. вызывает в печени взрослых крыс — только на 4,0 %. У старых животных — у них относительная удельно на 10,9, а РНК — на 66,7 %. и изменяется соотношение между синтезом одной и той же единицы процесса транскрипции, синтеза ка (3,5 мг/100 г) у взрослых крыс в

большей мере, чем у старых, активирует синтез РНК и белка. Гиперполяризация подавляет индуцируемый гормонами синтез РНК и белка. У взрослых крыс в этих условиях рост интенсивности синтеза белка и РНК под влиянием инсулина уменьшается почти вдвое, а у старых — гиперполяризация почти полностью подавляет активацию синтеза РНК и белка. Подобный ингибирующий эффект гиперполяризации отмечен и при действии на биосинтез белка гидрокортизона. У старых крыс гиперполяризация практически полностью предотвращает активацию гидрокортизоном синтеза РНК и белка. Гормоны, в том числе и гидрокортизон, являются генетическими индукторами ферментов. Как видно на рис. 3, под влиянием

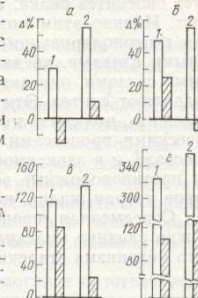


Рис. 3. Влияние гиперполяризации плазматической мембраны на индуктивный синтез ферментов печени при введении гидрокортизона у взрослых (1) и старых (2) крыс: а — глюкозо-6-фосфатаза; б — фруктозо-1,6-дифосфатаза; в — тирозинаминотрансфераза; г — триптофанпирролаза. Светлые столбики — индуктивный эффект при введении гидрокортизона; темные столбики — при введении гидрокортизона и гиперполяризации мембраны.

гидрокортизона растет активность ферментов глюконеогенеза — глюкозо-6-фосфатазы (Г6Фазы), фруктозо-1,6-дифосфатазы (ФДФазы) и аминокислотного обмена — тирозинаминотрансферазы (ТАТ) и триптофанпирролазы (ТП). Гиперполяризация приводила к снижению индуктивного синтеза всех этих ферментов. Г. И. Парамонова показала, что подобная закономерность свойственна влиянию гиперполяризации на содержание и активность ферментов микросомального окисления, индуцируемых фенobarбиталом.

Интересно, что сама по себе гиперполяризация клеточных мембран без предшествующих воздействий приводит к активации синтеза РНК и белка. Так, гиперполяризация плазматической мембраны гепатоцитов приводит к повышению интенсивности синтеза РНК и белка у взрослых крыс на 77,5 и 56,8, а у старых — на 84,4 и 45,8 %.

Итак, в клетке существует важный механизм саморегуляции — активация синтеза белка ведет к гиперполяризации клеточной мембраны, а возникающая гиперполяризация подавляет биосинтез белка. Известно, что гиперполяризация существенно изменяет функцию клетки, ее возбудимость, проницаемость плазматической мембраны, уровень генерации энергии в клетке и др. Вот почему развитие гиперполяризации при активации биосинтеза белка переводит клетку на новый уровень деятельности, адаптированный к высокому синтезу белка. Каждой клетке свойственна смена режимов, характеризующихся различным уровнем метаболизма и функции. Связь между биосинтезом белка и функцией клетки обеспечивает эту фазность в жизнедеятельности клетки, определяет связь между синтетическими процессами и специфической функцией. Возникающая гиперполяризация по принципу обратной связи подавляет биосинтез белка и тем самым создает оптимальное соотношение между биосинтетическими процессами и функцией. Это подавляющее действие на синтез определенных белков в большей мере выражено у старых животных, и это становится одним из ведущих механизмов старения — ослабление пластического обеспечения функции клетки. Известно, что при длительной деятельности при гиперфункции в результате активации биосинтеза белка развивается гипертрофия, имеющая адаптивное значение. Раннее включение подавляющих влияний с клеточной мембраны на биосинтез белка становится одной из причин менее выраженной гипертрофии клеток в старости.

В конечном итоге высокий уровень биосинтеза белка является фундаментальной основой восстановительных процессов, трофики тканей. Более выраженное подавление этих процессов с плазматической мем-

браны у старых животных является важным механизмом ограничения восстановительных процессов в старости.

В изученном феномене воедино сливаются молекулярные и функциональные изменения деятельности клетки. Обращает на себя внимание, что сама по себе гиперполяризация клеточной мембраны активирует биосинтез белка, а на фоне высокой его интенсивности — подавляет. Именно этим можно объяснить противоположные эффекты влияния гиперполяризации на нейрон, описываемые разными авторами. Иными словами, когда влияния с клеточной мембраны являются прямыми связями, они активируют биосинтез белка, а когда обратными — подавляют синтез. Эти взаимодействия могут быть поняты, если предположить, что связь между поляризацией клеточной мембраны и синтетическими процессами достигается благодаря изменениям ионного гомеостаза, и в зависимости от концентрации ионов могут быть достигнуты противоположные эффекты. Известно, что изменение концентрации ионов натрия, калия, кальция влияет на все этапы биосинтеза белка.

Современная геронтология находится на таком этапе, когда возможно слияние молекулярного и функционального для объяснения единого механизма старения.

V. V. Frolik

MOLECULAR PHYSIOLOGY OF AGEING

Molecular mechanisms of alteration of a number of functions with ageing are analyzed. An impairment of the nervous control with age appears to be related to a decreased synthesis of acetylcholine and norepinephrine, while a shift in cell reactivity is induced by changes in the receptor-adenylate-cyclase-cyclic-nucleotides system. Disturbances in conjugation of excitation and contraction, in intracellular energy transport play a crucial role in the mechanism of a reduced contractile function of the heart. Inhibitory effects from plasma membrane on protein biosynthesis are shown to increase with ageing.

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

Список литературы

1. Верхратский Н. С. Обмен медиаторов и реакция эффекторов на холинергические и адренергические влияния в старости: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Киев, 1971. — 50 с.
2. Кулиничский О. К. Влияние адреналина на содержание циклических нуклеотидов в тканях крыс разного возраста. — *Вопр. мед. химии*, 1981, № 1, с. 40—43.
3. Фролик В. В. Регулирование, приспособление и старение. — Л.: Наука, 1970. — 430 с.
4. Фролик В. В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. — Киев: Наук. думка, 1981. — 320 с.
5. Bertolini A. M., Quardamagua C., Massari N. L'attività colesterolo-esterasica dialcuni tessuti di ratto nelle varia vita. — *Bull. Soc. Ital. Biol.*, 1960, 36, N 4, p. 434—437.
6. Gey K. F., Burkard W. U., Pleischer A. Variation of norepinephrine metabolism of the rat heart with age. — *Gerontologia*, 1965, 11, N 7, p. 1—11.
7. Green M. Endocrinology in the elderly. — In: *Geriatric medicine*, London; New York: Acad. press, 1974, p. 153—170.
8. Narayanan N., Derby J. A. Alterations in the properties of betaadrenergic agonist-receptor interactions and guanine nucleotide regulation accompany diminished catecholamine-responsiveness of adenylate cyclase. — *Mech. Age. Dev.*, 1982, 19, N 2, p. 127—139.
9. Ponzio F., Brunello N., Algeri S. Catecholamine synthesis in brain of aging rat. — *J. Neurochem.*, 1978, 16, N 2, p. 215—222.
10. Rougier O., Vassort D., Stampfli R. Voltage clamp experiments on frog atrial heart muscle fibres with the sucrose gap technique. — *Pflügers Arch.*, 1968, 301, N 1, p. 91—108.
11. Zitnik G., Roth G. S. Effects of thyroid hormones on cardiac hypertrophy and beta-adrenergic receptors during aging. — *Ibid.*, 1981, 15, N 1, p. 19—28.

Ин-т геронтологии
АНН СССР, Киев

Поступила 04.01.84

О ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ЭКСП

Среди разностороннего внимания заслуживают гомеостаз человека. Они в процессе старения, в дело о по проблеме, сохраняющ

Во многих работах к проблеме долголетия, щих долголетию челове на процессы старения с тики преждевременного нейших преград к долго ни сердечно-сосудистой с

В экспериментальны ких заболеваний, как ат рашало на себя вниман учитывались возможные логических процессов в указанных заболевания, чаще встречаются в пож

Проблема атеросклероза, нераскрытыми этиологии проблем современной ме в своей основе преимущ дов, весьма велика. В и экспериментальными и лучили развитие эпидем изучение распространен болезни сердца, на выяс на рост заболеваемости исследований сложилось болезни сердца. К числу торов риска относят пр К важным факторам р

Значение возрастных жизни давно, задолго д факторах риска, привлек могло быть случайности старше 40—50 лет. Это дователей, но неизбежно ношениях между атеро Следует отметить, что и тически отождествляющ

Стремление трактов венный результат старе сторонников такой пози Уместно отметить, что д растных изменений в р ми авторами, нередко ос не предположений, хотя

Выяснение путей и го развитию атеросклероза из монографий, посвяще ли, «высокая смертнос ров снижения ... продож