

УДК 577.1:612.67:616—053.9

В. В. Фролькис

Генорегуляторные механизмы старения — основа развития возрастной патологии

Наиболее сложным и неблагодарным в научном творчестве является определение каких-либо понятий, ибо оно требует понимания сути предмета или явления, умения найти его существенные признаки. Есть много спорного и в определении понятия «старение». Однако большинство исследователей согласны с тем, что старение — неминуемый разрушительный процесс, ограничивающий адаптационные возможности живой системы, ее надежность, повышающий вероятность смерти. Именно такое определение раскрывает важнейшую его особенность: неизбежность развития определенных болезней, возрастной патологии. Действительно, основные неинфекционные болезни — атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и мозга, артериальная гипертензия, рак, диабет, паркинсонизм, болезнь Альцгеймера и другие бурно прогрессируют во второй половине жизни человека, являясь главными причинами его смерти. В СССР от заболеваний сердечно-сосудистой системы в 200 раз чаще умирают мужчины в возрасте 60 лет и старше, чем в возрасте 20—30 лет, от рака — почти в 100 раз чаще. Пожилые люди в 8—10 раз чаще страдают диабетом, в 3—4 раза артериальной гипертензией. Атеросклероз, к примеру, буквально эпидемически поражает пожилых и старых людей. Так, у людей старше 50 лет фиброзные бляшки в аорте встречаются в 90—95 % случаев [3]. Все это доказывает, что существует неразрывная связь старения с болезнью, не означающая их тождества.

К старости болезни чаще возникают, накапливаются, приобретают количественные и качественные отличия и в результате снижения адаптационных возможностей организма становятся причиной его гибели. Существуют различные типы связи старения с той или иной болезнью: старение может перерасти, трансформироваться в болезнь; проявления болезни могут суммироваться с проявлениями старения; старение может создавать предпосылки для развития болезней. Вот почему ортодоксальная формула «старение — есть болезнь» упрощает, лишает смысла сложные связи между этими процессами. Ведь само старение является переплетением физиологического и патологического. Все это уже само по себе предполагает, что причины развития возрастной патологии следует искать в фундаментальных механизмах старения, формирующихся во многом под влиянием окружающей среды, образа жизни.

В соответствии с адаптационно-регуляторной теорией возрастного развития [10, 12, 19], первичные механизмы старения связаны с изменением регуляции генома, что приводит к сокращению потенциальных возможностей белоксинтезирующей системы, изменению соотношения синтеза разных белков, экспрессии ранее не функционировавших генов и появлению новых белков. Этот комплекс регуляторных изменений и приводит к возникновению возрастной патологии. Развитие этих изме-

© В. В. ФРОЛЬКИС, 1990.

нений в нервных и эндокринных клетках вызывает сдвиги нейрогуморальной регуляции, снижение надежности гомеостаза.

Сейчас существует множество подтверждений связи возрастных изменений биосинтеза белка со сдвигами регуляции генома. Общая направленность таких изменений, изученная в нашей лаборатории Мурадян, представлена на рис. 1. Обращают на себя внимание различия направленности и выраженности возрастных изменений биосинтеза белка в разных органах. Кроме того, наиболее выраженные возрастные сдвиги наступают в первую половину жизни животных (в наших опытах с 4 до 8—12 мес) и связаны с динамикой их роста. Важно, что за этими суммарными показателями валового обновления РНК и белков скрываются сложные, порой разнонаправленные сдвиги синтеза отдельных фракций РНК, индивидуальных белков, определяемые возрастными особенностями регуляции генома. Как видно на рис. 2, с

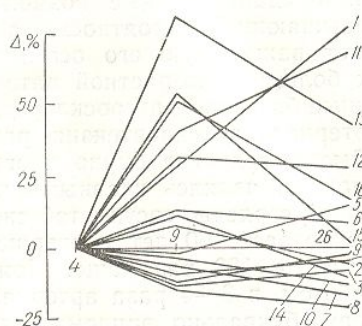
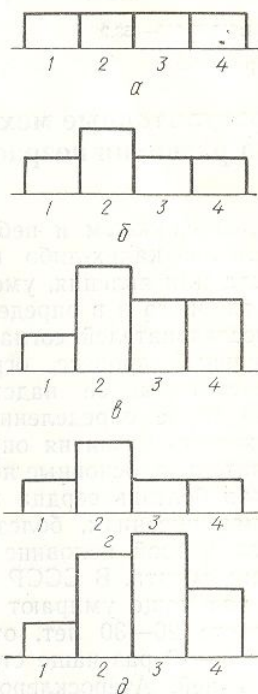


Рис. 1. Возрастные изменения интенсивности биосинтеза белка в разных органах самцов крыс линии Вистар:

1 — лобная кора, 2 — кора мозжечка, 3 — спинной мозг, 4 — продолговатый мозг, 5 — хвостатое ядро, 6 — гиппокамп, 7 — гипоталамус, 8 — гипофиз, 9 — скелетная мышца, 10 — левый желудочек миокарда, 11 — костный мозг, 12 — тестикулы, 13 — эпителий кишечника, 14 — надпочечники, 15 — почки, 16 — печень.

Рис. 2. Соотношение удельной радиоактивности прерибосомальной (1), смеси прерибосомальной и преинформационной (2), преинформационной (3) и гетерогенной ядерной (4) РНК в печени новорожденных (а), 1-месячных (б), 8-10-месячных (в), 24-28-месячных (г) и 38-месячных (д) самцов крыс линии Вистар. За условную единицу принята удельная радиоактивность прерибосомальной РНК в каждой возрастной группе.



возрастом изменяется синтез различных классов РНК — прерибосомальной, смеси прерибосомальной и преинформационной РНК, преинформационной РНК и гетерогенной ядерной. С возрастом изменяется также соотношение специфических форм РНК внутри одного класса, например транспортных РНК. Уменьшается число разновидностей вновь синтезированной РНК. Показано неравномерное изменение синтеза различных мРНК, кодирующих различные индивидуальные белки [18, 27].

В результате генорегуляторных сдвигов возникают неравномерные изменения синтеза отдельных ферментов, изоформ ферментов, рецепторов, сократительных белков. Так, например, в миокарде при старении изменяется соотношение Н- и М-типов субъединиц лактатдегидрогеназы, кодируемых различными генами [2]. Содержание Н-типа субъединиц увеличивается от $61,6 \pm 1,6 \%$ до $70,3 \pm 1,7 \%$. М-типа — уменьшается от $38,4 \pm 1,6 \%$ до $29,7 \pm 1,6 \%$. В миокарде старых животных изменяется соотношение изоформ миозина — увеличивается V_3 -форма и уменьшается V_1 [20]. Это приводит к тому, что в сердце

старых крыс снижается Ca^{2+} -ная она составляет $1,2 \pm 0,01$, белка $\pm 0,02$ мкмоль $P_n \cdot \text{мин}^{-1}$ ная активность. При старении синтеза различных классов а форм цитохрома P-450 и дру происходит переключение синтеза гена I типа. В исследованиях, что при их старении изменяются одни белки (молекулярной массы ранее не синтезировавшиеся).

Генорегуляторные сдвиги разных типов и они неоднородные: одни — нарушение метаболизма витаминов и направленность изменений в клетках; другие, нарушая ритм старения в болезни, определяется полигенными факторами. В случаях, связь эта в большей степени активности, в других — с

Заслуживает особого внимания распространенных массовых заболеваний — атеросклероза. Важнейшее изменение соотношения различных липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП) и антиатеросклеротической — ЛПВП. Последние удаляются из крови путем захвата ЛПНП клеткой, страдающей атеросклерозом. Соотношение различных классов липопротеидов — сдвиг синтеза различных апопротеидов — атеросклерозом. В ЛПВП содержится больше апопротеина А, чем в ЛПНП. В ЛПНП соотношение к общему количеству апопротеинов А:В — $8,0 \pm 0,2$ и в ЛПВП — $20,0 \pm 2,2$. В ЛПВП крови взрослых крыс соотношение белков составляет $36,4 \pm 4,1 \%$ и $15,1 \pm 1,3 \%$. Возрастные сдвиги в старости связаны с этим изменяются и могут вызывать генетическую предрасположенность. С возрастом из-за генорегуляции изменяется, очевидно, не только соотношение белков, но и дисбаланс апопротеинов.

О связи развития дислипидемии с развитием атеросклероза нами совместно с Б. Г. Мурадяном и А. В. Бондаренко показано, что в крови старых крыс (24-28 месяцев) соотношение апопротеинов А:В — $15,1 \pm 1,3$ и в ЛПНП — $8,0 \pm 0,2$. При этом в крови старых крыс (24-28 месяцев) соотношение белков составляет $36,4 \pm 4,1 \%$ и $15,1 \pm 1,3 \%$. Возрастные сдвиги в старости связаны с этим изменяются и могут вызывать генетическую предрасположенность. С возрастом из-за генорегуляции изменяется, очевидно, не только соотношение белков, но и дисбаланс апопротеинов.

Нами показано, что в крови старых крыс (24-28 месяцев) соотношение белков составляет $36,4 \pm 4,1 \%$ и $15,1 \pm 1,3 \%$. Возрастные сдвиги в старости связаны с этим изменяются и могут вызывать генетическую предрасположенность. С возрастом из-за генорегуляции изменяется, очевидно, не только соотношение белков, но и дисбаланс апопротеинов.

старых крыс снижается Ca^{2+} -АТФазная активность миозина (у взрослых она составляет $1,2 \pm 0,01$, а у старых — $0,68$ мкмоль $\text{P}_n \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ белка $\pm 0,02$ мкмоль $\text{P}_n \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ белка) и не изменяется K^{+} -АТФазная активность. При старении изменяется соотношение интенсивности синтеза различных классов альбуминов и глобулинов, различных изоформ цитохрома Р-450 и других белков. В коже и аорте с возрастом происходит переключение синтеза коллагена III типа на синтез коллагена I типа. В исследованиях, проведенных на фибробластах, показано, что при их старении изменяется профиль белков, исчезают из клетки одни белки (молекулярной массой до 80—87 кД) и появляются другие, ранее не синтезировавшиеся (молекулярной массой 57 кД) [17].

Генорегуляторные сдвиги происходят с возрастом в клетках самых разных типов и они неоднозначны для клетки. Одни из них — проявление витаукта и направлены на сохранение адаптационных возможностей клеток; другие, нарушая функцию клеток, способствуют перерастанию старения в болезни. Чаще всего связь старения и болезней определяется полигенными регуляторными изменениями, но, в одних случаях, связь эта в большей мере обусловлена стимуляцией генетической активности, в других — ее подавлением.

Заслуживает особого внимания связь старения с одной из наиболее распространенных массовых патологий — атеросклерозом. В развитии атеросклероза важнейшее значение имеют дислиппротеидемии — изменение соотношения различных классов липопротеидов: атерогенных (липопротеиды низкой и очень низкой плотности — ЛПНП и ЛПОНП соответственно) и антиатерогенных (липопротеиды высокой плотности — ЛПВП). Последние удаляют холестерин из клетки, влияют на захват ЛПНП клеткой, стабилизируют частицы ЛПНП и т. д. [1]. Соотношение различных классов липопротеидов обуславливается синтезом белковой их части — апопротеинов. Наступающий с возрастом сдвиг синтеза различных апопротеинов способствует развитию дислиппротеидемии, атеросклероза. Действительно, показано, что с возрастом увеличивается отношение содержания в крови аполиппротеинов СII к содержанию аполиппротеинов СИ [25]. Это перераспределение экспрессии генов, активация одних из них, приводит в итоге к изменению соотношения белков в субфракциях. Так, по результатам наших исследований, в ЛПВП₂ крови взрослых крыс апопротеины AI по отношению к общему количеству белка составляют $58,0 \% \pm 3,0 \%$, а апопротеины AIV — $8,0 \% \pm 0,6 \%$, в ЛПВП₂ крови старых крыс апопротеины AI составляют $20,0 \% \pm 2,2 \%$, апопротеины AIV — $30,0 \% \pm 2,2 \%$. В ЛПВП₃ крови взрослых крыс относительное количество этих белков составляет $36,4 \% \pm 4,9 \%$ и $14,0 \% \pm 1,2 \%$, а в ЛПВП₃ старых — $14,1 \% \pm 1,2 \%$ и $15,1 \% \pm 1,3 \%$. Таким образом, в результате генорегуляторных сдвигов в старости изменяется белковый спектр ЛПВП и в связи с этим изменяются их антиатерогенные свойства. Холестерин может вызывать генетическую индукцию синтеза апопротеинов [9, 14]. С возрастом из-за генорегуляторных сдвигов этот индуктивный ответ изменяется, очевидно, не только количественно, но и качественно. В развитии атеросклероза имеет значение не только дислиппротеидемия, но и дисаполиппротеинемия — изменение белковой структуры липопротеидов.

О связи развития дислиппротеидемии с изменением регуляции генов, кодирующих различные апопротеины, свидетельствуют полученные нами совместно с Богацкой и Новиковой результаты изучения влияния оливомицина — блокатора транскрипции, первого этапа реализации генной информации в клетке, — на развитие экспериментального атеросклероза. Продолжительное (4 мес) скормливание кроликам холестерина ($0,25$ г/кг) приводит к дислиппротеидемии, атерогенным сдвигам в крови (рис. 3). Оливомицин (введение $50,0$ мкг/кг по 10 сут с 20-суточным перерывом) предупреждает развитие этих сдвигов.

Нами показано, что оливомицин предупреждает накопление холестерина в аорте, мозгу, печени. Подобный эффект (рис. 4) вызывает

и другой блокатор транскрипции — адриабластин (0,4 мг/кг по 5 сут с 3-суточными перерывами). Известно, что при однократной нагрузке холестерином в крови возникают сдвиги соотношения различных классов липопротеидов, более выраженные, как это было нами показано, у старых кроликов. Предварительное введение стрептомицина, блокирующего активность РНК-полимераз в кишечнике и печени, снимает эту пищевую гиперхолестеринемию. Итак, воздействуя на регуляцию синтеза апопротеинов, можно повлиять на развитие гиперхолестеринемии, дислипидотемий.

Сокращение надежности, адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы при старении способствует тому, что у пожилых

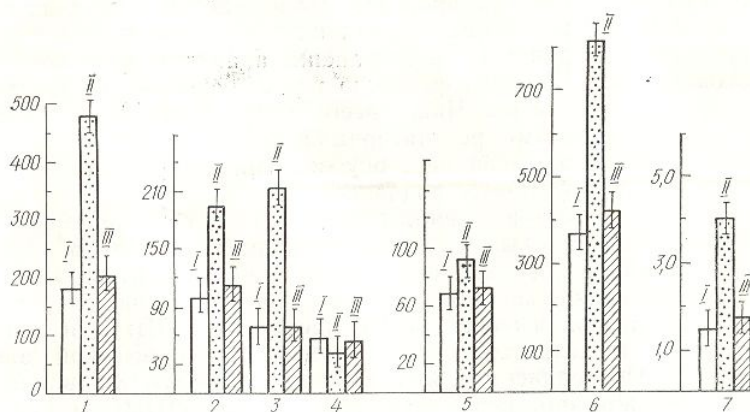


Рис. 3. Влияние оливомицина на содержание липидов в крови кроликов с экспериментальным атеросклерозом:

I — контроль, II — нагрузка холестерином, III — нагрузка холестерином на фоне введения оливомицина (I — общий холестерин, мг/дл; 2 — холестерин липопротеидов низкой плотности, мг/дл; 3 — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, мг/дл; 4 — холестерин липопротеидов высокой плотности, мг/дл; 5 — триглицериды, мг/дл; 6 — неэтерифицированные жирные кислоты, ммоль/л; 7 — апо-В-содержащие липопротеиды, г/л).

и старых людей различные патологические процессы часто приводят к развитию сердечной недостаточности. Экспериментально показано, что коарктация аорты, приводящая у взрослых животных к гиперфункции миокарда, у старых (в 40 % случаев) заканчивается сердечной недостаточностью и гибелью животных [13]. У старых крыс развивается и остается нестойкой стадия компенсаторной гиперфункции. К подобному нарушению функции миокарда у старых крыс самое непосредственное отношение имеют сдвиги энергетических процессов [13]. Однако основой всей цепи изменений являются нарушения регуляции генома, потенциальных возможностей биосинтеза белка. Известно, что возникающие при гиперфункции миокарда сдвиги энергетики клеток, в частности, потенциала фосфорилирования в ней, появление продуктов распада клеточных структур, в частности лизосом, активируют биогенез митохондрий, биосинтез белка, способствуя лучшему пластическому обеспечению функции миокарда [7]. При коарктации аорты у старых животных возникают такие же сдвиги, однако регуляторные изменения в ней не сопровождаются адекватными активацией биогенеза митохондрий и усилением биосинтеза белка, что ограничивает возможность пластического обеспечения функции аорты [8, 13].

К возрастной патологии, связанной с экспрессией определенных генов, относится рак. От рака в возрасте 20—29 лет умирает 12 мужчин на 100 тыс, а в возрасте 60 лет — 963. Казалось бы, многие проявления старения и рака противоположны друг другу: при старении снижаются митотическая активность клеток, интенсивность биосинтеза белка, активность ряда его ключевых ферментов; при злокачественном перерождении клеток они приобретают способность к неограниченному делению, росту, резко активизируется синтез многих белков и т. д.

И вместе с тем, эти два торными изменениями, на ствуют активации генов, ки белки, и латентных он быть возрастные изменения иммунной системы [4]. Сний ДНК, нарушение ее развитии рака.

За последние несколько подтверждение [28]

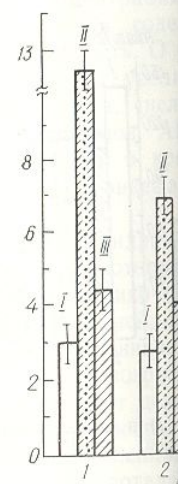


Рис. 4. Влияние адриабластина на содержание холестерина в аорте (3) кроликов при экспериментальном атеросклерозе: I — контроль, II — нагрузка холестерином, III — нагрузка холестерином на фоне введения адриабластина (а — общий холестерин, мг).

который был клонирован, кодирует белок молекулярной массы 100 кДа. Этот белок выполняет функции контроля и регуляции действия генов-супрессоров, действия онкогенов, их активности. Этот белок может изменяться под действием регуляторов активности онкогенов.

В формировании опухолей участвуют плазматические мембраны, низкая мембранная проницаемость биосинтеза белка, низкая активность биосинтеза белка и поляризация мембраны при активации рецепторов обратной связи мембраны. Эта связь во многом определяет функцию фактора, который регулирует геномные связи клетки.

С генорегуляторной точки зрения развитие болезни связано с активацией гена, кодирующего белок. Регуляторная экспрессия гена способствует возникновению сенильного заболевания. Имеют значение ядра Мейнберга, хромосомы, медиаторные системы.

И вместе с тем, эти два процесса связаны между собой генорегуляторными изменениями, наступающими при старении, которые способствуют активации генов, кодирующих специфические для раковой клетки белки, и латентных онковирусов. Промоторами этих сдвигов могут быть возрастные изменения нейрогормональной регуляции, нарушения иммунной системы [4]. Следует учесть и роль структурных повреждений ДНК, нарушение ее репаративной способности при старении и развитии рака.

За последние несколько лет при изучении ретинобластом получило подтверждение [28] положение о существовании гена-супрессора,

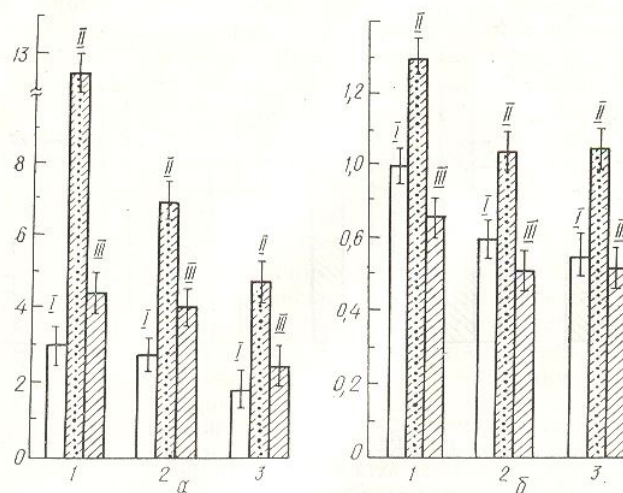


Рис. 4. Влияние адрекластинна на содержание липидов в печени (I), сердце (2) и аорте (3) кроликов при экспериментальном атеросклерозе:

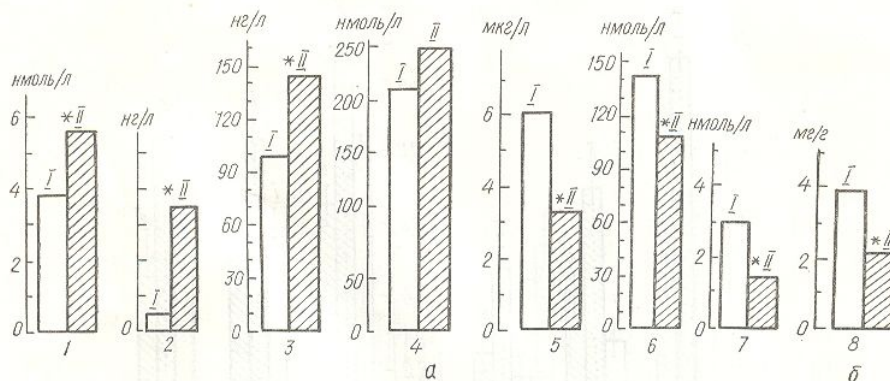
I — контроль, II — нагрузка холестерином, III — нагрузка холестерином на фоне введения адрекластинна (а — общий холестерин, мг/г; б — апо-В-содержащие липопротеиды, мг/г).

который был клонирован и картирован на хромосоме 13 д 14. Он кодирует белок молекулярной массой 105 кД, выполняющий регуляторные функции контроля клеточной пролиферации. Поскольку механизм действия генов-супрессоров диаметрально противоположен механизму действия онкогенов, их называют антионкогенами. При старении может изменяться этот регуляторный механизм, способствуя проявлению активности онкогенов.

В формировании опухоли большое значение придается изменению состояния плазматической мембраны. Опухолевые клетки характеризуются низким мембранным потенциалом на фоне высокой интенсивности биосинтеза белка. Существует связь между активацией биосинтеза белка и поляризацией клеточной мембраны. Показано, что развивающаяся при активации биосинтеза белка гиперполяризация по принципу обратной связи может подавить биосинтез белка [9, 12]. Эта связь во многом определяется синтезом специального гиперполяризующего фактора, который изменяется при старении. Нарушение этих мембрано-геномных связей играет роль в злокачественном перерождении клетки.

С генорегуляторной активацией синтеза β -амилоидного белка связано развитие болезни Альцгеймера в старости [16, 22]. Доказана локализация гена, кодирующего синтез этого белка, в 21-й хромосоме. Регуляторная экспрессия этого гена в конечном итоге способствует возникновению сенильных бляшек, скоплению амилоида и пр. Существенное значение имеют нарушения холинергических нейронов в базальных ядрах Мейнерта, хотя в патологический процесс вовлекаются и другие медиаторные системы в других отделах мозга. Как и в случае неко-

С подавлением активности определенных генетических локусов связано развитие диабета, паркинсонизма. Если диабет возникает у 7—9 % пожилых людей, то снижение толерантности к глюкозе наблюдается у 50—85 %. При старении уменьшается не только число β -клеток, но и снижается способность к синтезу инсулина каждой из них [26]. Известно, что ингибиторы биосинтеза белка (стрептозотозин) вызывают развитие экспериментального диабета. Вместе с тем, при старении у крыс и у людей с пониженной толерантностью к глюкозе содержание инсулина в крови может не уменьшаться, а увеличиваться [6], однако



Звездочкой обозначена достоверность различий.

Известна связь возраста с паркинсонизмом. Распространенность паркинсонизма среди людей старше 60 лет составляет 50 человек на 1 тыс. Основным фактором, способствующим развитию паркинсонизма, считают глубокую деструкцию дофаминергических нейронов черной субстанции, проецирующихся в стриатум, и, соответственно, резкое снижение содержания дофамина в стриатуме. Полагают, что последнее лежит в основе функционального рассогласования структур экстрапирамидной системы, результатом которого является гипокинезия, тремор, ригидность. Важно, что признаки экстрапирамидной недостаточности имеются у пожилых и старых людей, не страдающих паркинсонизмом. Более того, как показано в нашей лаборатории Рушкевичем, они регистрируются у старых крыс, у которых легче воспроизводится и резерпиновая модель паркинсонизма. При старении в результате изменений регулирования генома снижается синтез ключевых ферментов обмена дофамина — тирозингидроксилазы, дофаминдекарбоксилазы, D₁- и D₂-рецепторов, ослабляется обратный захват дофамина [23, 24]. Дофаминовая недостаточность усугубляется еще и тем, что активируется моноаминоксидаза В [15]. Возрастные изменения регуляции синтеза этих ферментов, рецепторов приводят в последующем к целой цепи нейрохимических нарушений структур экстрапирамидной системы. Использование ингибиторов биосинтеза белка совместно с резерпином усугубляет течение экспериментального паркинсонизма.

8

Для пожилого и старческой патологии, которая характеризуется сдвигами в сторону гипертензий, в клетках различных уровней патологии, о том, что атеросклероз, гипертония, паркинсонизм, диабетическая болезнь сердца, механизмы старения с необходимостью поиска средств

роавших генов, в четвертых, — полигенные изменения определяют генорегуляторные механизмы развития патологии. Возникая в нервных эндокринных, иммунокомпетентных клетках генорегуляторные изменения приводят к нарушению их функций, вызывающему сдвиги нейрогуморальной регуляции, иммунитета, что создает предпосылки для развития возрастной патологии.

Некоторые исследователи [4, 5] подчеркивают сходство проявлений старения и стресса. Комплекс изменений нейрогуморальной регуляции на определенном этапе старения сходен с нарушениями, возникающими обычно при стрессе. Он был нами определен как стресс-возраст-синдром. На рис. 5 видно, что при этом в крови старых животных увеличивается концентрация АКТГ, кортикостерона, адреналина, вазопрессина; снижаются содержание ТТГ, тироксина, тестостерона и инсулиновая активность. О развитии при старении стресс-возраст-синдрома свидетельствует увеличение в 1,5—2 раза предложенного нами коэффициента стресса, числитель которого представлен концентрацией в крови катехоламинов, АКТГ, кортизола, вазопрессина, а знаменатель — концентрацией в крови антистрессовых нейропептидов (β -эндорфина, мет-, лей-энкефалинов), ТТГ, тироксина, половых стероидных гормонов.

Стресс-возраст-синдром проявляется не только в эндокринных нарушениях, но и некоторых изменениях органов и клеток (иммунодепрессии, атрофии тимико-лимфатической системы, свободно-радикальном повреждении тканей, снижении толерантности к углеводам, некрозах, изменении реактивности и др.). Одни нейрогормональные нарушения при стресс-возраст-синдроме имеют адаптивное значение, другие — способствуют дезадаптации, развитию возрастной патологии.

Развитие стресс-возраст-синдрома во многом определяется разнонаправленными изменениями функции отдельных структур лимбической системы и гипоталамуса, в основе которых лежат неодинаковые сдвиги биосинтеза белка в них [21]. В этом проявляется взаимозависимость двух основных механизмов старения — генорегуляторного и нейрогуморального. Изменения генорегуляторного механизма приводят к нейрогуморальным нарушениям, изменения нейрогуморального механизма — к генорегуляторным нарушениям в клетках-мишенях.

При анализе связи старения и болезней всегда возникал вопрос о причинах, определяющих появление той или иной возрастной патологии. Почему одни пожилые люди страдают диабетом, другие раком, третьи паркинсонизмом и т. д.? Старение — процесс гетерохронный, гетеротропный, гетерокатефтный, поэтому наряду с общностью фундаментальных механизмов старения существуют популяционные и индивидуальные отличия, существуют синдромы старения [10, 19]. Эти синдромы могут отличаться темпом развития процесса (синдром ускоренного, преждевременного и замедленного старения), выраженностью изменений со стороны той или иной системы — нервной, сердечно-сосудистой и др. Существует связь между характером синдрома старения и возможностью последующего развития возрастной патологии. Развитие этих синдромов во многом определяется индивидуальным почерком генорегуляторных изменений.

Для пожилого и старческого возрастов характерна полиморбидность патологии, которая определяется, во-первых, полигенными регуляторными сдвигами; во-вторых, возможностью одновременных изменений, в клетках различного типа; в-третьих, неизбежной связью различных уровней патологических процессов друг с другом. Речь идет о том, что атеросклероз способствует развитию артериальной гипертензии, паркинсонизма, диабета, а диабет — развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца и др. Признание связи генорегуляторных механизмов старения с механизмами развития болезней обосновывает необходимость поиска средств, замедляющих темп старения и тем са-

мым предупреждающих, отодвигающих сроки развития возрастной патологии.

Перспективно направление, которое мы определили как генорегуляторную терапию,— разработка средств, избирательно активирующих или подавляющих определенные группы генов. Представленные в статье результаты о профилактическом влиянии ингибиторов биосинтеза белка при экспериментальном атеросклерозе являются примером генорегуляторной терапии. Для ее развития необходимо, во-первых, знать «топографию» генорегуляторных сдвигов при старении и возрастной патологии; во-вторых, обладать арсеналом веществ, действующих по точному генетическому «адресу». Отличие генной терапии от генорегуляторной состоит в том, что при первой речь идет об имплантации генов и в связи с этим синтезе определенных белков, при второй изменение синтеза белков достигается в результате действия на регуляторные механизмы кодирующих их генов.

V. V. Frolkis

GENE REGULATORY MECHANISMS OF AGING AS THE BASIS OF THE AGE PATHOLOGY DEVELOPMENT

The development of age pathology has been studied in relation to changes occurring in the activity of various genes and in the synthesis of various proteins as well as in relation to the topography of those changes. The relationship between age-related changes in the activity of various genes and the onset of atherosclerosis, cancer, diabetes, Parkinson's disease and Alzheimer's disease has been studied. The appearance of gene regulatory age-related changes in cells of the nervous, endocrine and immune systems determines their involvement in the age pathology development. The prospects of gene regulatory therapy aimed at selective activation and suppression of various gene groups are outlined.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алберс Д., Ченг М. С. Распределение липопротеидных частиц высокой плотности // Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз / Под ред. А. Климова и Р. Леви.— М.: Медицина.— С. 37—51.
2. Бозацкая Л. Н., Литошенко А. Я. Активность и изоферментный спектр лактатдегидрогеназы в тканях крыс разного возраста // Вопр. мед. химии.— 1975.— 21, № 4—С. 390—396.
3. Вихерт А. М. Атеросклероз // Руководство по кардиологии.— М.: Медицина, 1982.— Т. 1.— С. 417.
4. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология.— Л.: Медицина, 1983.— 408 с.
5. Згурский А. А. Эндогенная стрессовая реакция как возможный механизм старения // Докл. АН СССР.— 1981.— 261.— С. 233—235.
6. Кульчицкий О. К., Орлов П. А. Толерантность к углеводам и функциональная активность инсулярного аппарата при старении.— Инсулиновая обеспеченность организма в старости.— Киев: Ин-т. геронтол. АМН СССР, 1977.— С. 34—45.
7. Меерсон Ф. З. Гиперфункция, гипертрофия и недостаточность сердца.— М.: Медицина, 1968.— 388 с.
8. Меерсон Ф. З., Явич М. П., Лерман М. М. Метаболизм РНК и белка в миокарде при старении и длительной гиперфункции // Вопр. мед. химии.— 1976.— 22, № 6.— С. 753—758.
9. Репин В. С. Современные молекулярно-клеточные основы липопротеидной теории атеросклероза.— М.: Наука, 1987.— 67 с.
10. Фролькис В. В. Регулирование, приспособление и старение.— Л.: Наука, 1970.— 415 с.
11. Фролькис В. В. Об образовании гиперполяризующего фактора в процессе биосинтеза белка // Физиол. журн.— 1980.— 26, № 4.— С. 38—42.
12. Фролькис В. В. Старение. Нейрогуморальные механизмы.— Киев: Наук. думка, 1981.— 320 с.
13. Фролькис В. В., Безруков В. В., Шевчук В. Г. Кровообращение и старение.— Л.: Наука, 1984.— 210 с.
14. Экспериментальный атеросклероз и возраст / Под ред. Н. Н. Горева.— М.: Медицина, 1972.— 204 с.

15. Arai J., Kinemuchi H. Difference in tumor and forebrain of aged rats // P. 99—105.
16. Barnes D. Defect in Alz N 4791.— P. 846—847.
17. Ching G., Wang E. Absence of irreversible arrest of cell growth // P. 151—155.
18. Crew M., Spindler S., Walfo mone and prolactin gene et pr 121, N 4.— P. 1251—1255.
19. Frolkis V. V. Aging and lif Verlag, 1982.— 380 p.
20. Frolkis V. V., Frolkis R. A., A sport system of myocardium in
21. Gyuffrida S., Lajtha A. Macr ology.— 1987.— 33.— P. 136—1
22. Heggins G., Lewis D., Bahm mRNA expression within hip se // Proc. Nat. Acad. Sci. US
23. Hyttel J. Parallel decrease in of rats from 3 to 25 mo P. 55—57.
24. Morgan D., Marcusson J., I neostriatum during aging: N 9.— P. 683.
25. Richter V., Rasson F., Klein VOM Lebensalter // Z. ges. in
26. Tanaka R., Matsujama T., Sa in rat // Abstracts of the Cong
27. Sghachjer P., Shani J. Vaso to aging rats // Neuroendocrin
28. Weinberg R. Finding the ant

Ин-т геронтологии АМН СССР
Киев

УДК 591.1.15

В. Н. Никитин

Подходы к эксперимен

Продление жизни человек и физических сил — глав же представляется особен биологической теории про

1. Достижение современной такого уровня развития «прочности» экспериментал в виду, что, несмотря н многие процессы, происхо жулярном уровнях, пока сомнению, что наука долж нов лет «пригнанные» и т жестве поколений отноше обходимость найти адекватный организм требуе биологической науки.

2. Создание «возраст ческих, биохимических и с ных не только для постро рения познаний в клиниче

© В. Н. НИКИТИН, 1990

Физиол. журн., 1990, т. 36, № 5

15. Arai J., Kinemuchi H. Differences between monoamine oxidase concentration in striatum and forebrain of aged and young rats // J. Neurol. Transm.—1988.— 72.— P. 99—105.
16. Barnes D. Defect in Alzheimer's on chromosome 21 // Science.— 1987.— 235, N 4791.— P. 846—847.
17. Ching G., Wang E. Absence of three secreted proteins of a 57 kDa protein related to irreversible arrest of cell growth // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 1988.— 85, N 1.— P. 151—155.
18. Crew M., Spindler S., Walford R., Koizumi A. Age-related decrease of growth hormone and prolactin gene expression in the mouse pituitary // Endocrinology.— 1987.— 121, N 4.— P. 1251—1255.
19. Frolkis V. V. Aging and life-prolonging processes.— Wien—New York: Springer—Verlag, 1982.— 380 p.
20. Frolkis V. V., Frolkis R. A., Mkhitarian L. S. et al. Contractile function of Ca^{++} transport system of myocardium in aging // Gerontology.— 1988.— 34, N 1—2.— P. 64—74.
21. Gyuffrida S., Lajtha A. Macromolecular turnover in brain during aging // Gerontology.— 1987.— 33.— P. 136—148.
22. Heggins G., Lewis D., Bahmangar S. Differential regulation of amyloid-beta-protein mRNA expression within hippocampal neuronal subpopulation in Alzheimer's disease // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 1988.— 85, N 4.— P. 1297—1301.
23. Hyttel J. Parallel decrease in the density of dopamine D_2 receptors in corpus striatum of rats from 3 to 25 months of age // Pharmacol. and Toxicol.— 1989.— 64.— P. 55—57.
24. Morgan D., Marcusson J., Winblad B. Dopaminergic binding sites in the human neostriatum during aging: D_2 sites decrease // Amer. Geriatr. Soc.— 1986.— 34, N 9.— P. 683.
25. Richter V., Rasson F., Klein C., Rotzsch W. Lipoprotein stoffwechsel in Althangigkeit vom Lebensalter // Z. ges. inn. Med.— 1986.— 41.— 36 S.
26. Tanaka R., Matsujama T., Sawazaki B. Influence of pancreatic A and B cells function in rat // Abstracts of the Congr. of Gerontology.— Japan, 1978.— P. 11.
27. Sghachjer P., Shani J. Vasoactive intestinal peptide gene expression from embryos to aging rats // Neuroendocrinology.— 1987.— 47, N 1.— P. 27—31.
28. Weinberg R. Finding the anti-oncogene // Sci. Amer.— 1988.— 259, N 3.— P. 34—41.

Ин-т геронтологии АМН СССР
Киев

Материал поступил
в редакцию 30.02.90

УДК 591.1.15

В. Н. НИКИТИН

Подходы к экспериментальному продлению жизни

Продление жизни человека, максимальное сохранение его умственных и физических сил — главная задача современной геронтологии. Что же представляется особенно важным для создания действенной медико-биологической теории продления жизни?

1. Достижение современными физиологией, биохимией и биофизикой такого уровня развития, который обеспечил бы надежным «запасом прочности» экспериментальную геронтологию. При этом следует иметь в виду, что, несмотря на успехи современных биологических наук, многие процессы, происходящие на организменном, клеточном и молекулярном уровнях, пока еще изучены недостаточно. Не подлежит сомнению, что наука должна вмешаться в природные, за сотни миллионов лет «пригнанные» и тщательно выверенные на бесчисленном множестве поколений отношения, сложившиеся в системе организма. Необходимость найти адекватные природе методы воздействия на человеческий организм требует повышения мощности и «чувствительности» биологической науки.

2. Создание «возрастных стандартов» физиологических, биофизических, биохимических и функциональных показателей организма, важных не только для построения фундамента онтогенеза, но и для расширения познаний в клинической медицине. Необходимо значительно обо-

© В. Н. НИКИТИН, 1990