

Перспективы исследований модуляции активности генов при старении мозга

В кратком обзоре представлены исследования роли модуляции экспрессии генов в старении мозга и при двух зависимых от возраста неврологических заболеваниях — болезнях Паркинсона и Альцгеймера. Согласно широко дискутируемой точке зрения, нейроны и другие постмитотические клетки предрасположены к старческой инволюции. Например, старение клонов культивируемых диплоидных фибробластов часто описывается как модель старения клетки [20]. Хотя постмитотические клетки, в отличие от пролиферирующих, находятся под угрозой повреждения, следует отметить, что старение клетки не обязательно эквивалентно постмитотическому состоянию: нельзя назвать клетки или нейроны миокарда детей старыми. Несмотря на то, что после полового созревания лишь незначительное число центральных нейронов млекопитающих образуется *de novo* или способно регенерировать после повреждения [14], нельзя утверждать, что старческая инволюция охватывает обычно большинство нейронов. Например, две нейросекреторные системы не имеют признаков общего повреждения на протяжении средней продолжительности жизни человека: нейроны, выделяющие лютеинизирующий гормон-рилизинг-фактор (ЛГ-РФ), который обуславливает длительное повышение содержания гипофизарных гонадотропинов после наступления менопаузы [35], и вазопрессинергические нейроны, прогрессивно увеличивающие свою чувствительность к осмотическим раздражителям у пожилых мужчин [33]. На молекулярном уровне анализ РНК мозга крыс-самцов на протяжении их жизни не показал изменений содержания мРНК (поли(A⁺)-мРНК, изолированной из полирибосом) или последовательности ее нуклеотидов, определяющей число разных видов мРНК [2]. Однако во многих других нейронах при старении происходят существенные дегенеративные изменения, особенно, в гиппокампе, коре головного мозга, в моноаминергических системах [10, 27], которые включают повреждение дендритов, потерю рецепторов, снижение количества РНК в клетке и гибель нейронов. Последующие исследования могут показать, в какой мере эти изменения встречаются у всех индивидуумов.

Мы пытаемся определить механизмы тех возрастных изменений, которые приводят к нарушению функции нейронов и их гибели при старении. В настоящее время можно назвать по крайней мере два таких механизма: ослабление афферентных влияний, в результате которого развивается **синдром деафферентации**, и **индуцированное стероидами поражение нейронов**. Подробности самых последних исследований в настоящей работе не приведены, поскольку некоторые журналы не разрешают одновременную публикацию данных.

Синдром деафферентации. Микроспектрофотометрические исследования мозга умерших здоровых пожилых людей, а также больных, имеющих возрастную неврологическую патологию, часто выявляют сморщивание ядрышек или отсутствие РНК в больших нейронах [3, 19] например, в черной субстанции при паркинсонизме или базальных холинергических ядрах и гиппокампе. Сморщивание ядрышек в оставшихся нейронах субстанции нигра при паркинсонизме было особенно неожиданным, так как такие нарушения вызывают гиперактивность оставшихся нейронов у молодых крыс, о чем свидетельствовали повышенный синтез дофамина и его выделение терминалями вследствие повышенной продукции тирозингидроксилазы (ТГ) [38].

Мы создали модель нарушения, демонстрирующую атрофию нейронов субстанции нигра, свойственную паркинсонизму, а также повы-

© К. Е. Финч, 1990.

шенный синтез дофамина в оставшихся терминалях [32]. Взрослым крысам-самцам унилатерально в субстанцию нигра однократно вводили 6-оксидофамин и через 9 мес их забивали. В стриатуме поврежденной стороны отмечалось резкое снижение содержания дофамина. Однако при этом повышалось отношение количества 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты к количеству дофамина, что указывает на компенсаторное усиление выделения дофамина оставшимися терминалями стриатума. Насколько нам известно, до настоящего времени в литературе не сообщалось о поддержании подобного компенсаторного усиления выделения

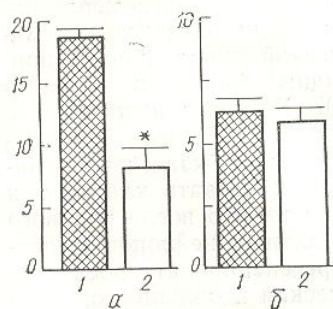


Рис. 1. Содержание мРНК тирозингидроксилазы (а) и мРНК бета-тубулина (б) в дофаминергических нейронах у интактных крыс (1) и у крыс через 9 мес после одностороннего повреждения субстанции нигры введением 6-оксидофамина (2). По вертикали: а — относительная плотность гранул тирозингидроксилазы, %; б — относительная плотность гранул тубулина, %.

дофамина на таком значительном протяжении (35 %) жизни грызунов. Клетки поврежденных нейронов были атрофированы, как это наблюдается при паркинсонизме. В этих исследованиях дофаминергические нейроны идентифицировали иммуноцитохимически с помощью антисыворотки к ТГ крысы. Размеры клеток, ядер, ядрышек ТГ-иммунореактивных нейронов были на 30 % меньше, чем нейронов на интактной (неповрежденной) стороне. Уменьшение размера ядрышек свидетельствует о сниженном синтезе рибосом, что согласуется с выраженной потерей РНК нейронами, характерной для субстанции нигры больных паркинсонизмом [18]. Мы исследовали также два типа мРНК, используя гибридизацию *in situ*: ТГ-мРНК и бета-тубулин-мРНК. Для иммуноцитохимического анализа на ТГ делали срезы мозга, гибридизировали с антисмысловой РНК, синтезированной с помощью транскрипционного вектора. Такой подход позволил исследовать специфическую мРНК в идентифицированных дофаминергических нейронах. В результате обнаружено значительное уменьшение концентрации ТГ-мРНК (около 50 %), тогда как концентрация бета-тубулин-мРНК в пересчете на клетку оставалась неизменной (рис. 1).

Эти результаты ставят несколько интересных вопросов. Что касается повышенного метаболизма дофамина, то противоположные изменения ТГ-мРНК в теле клетки и синтеза и выделения дофамина терминалями стриатума свидетельствуют о дихотомной регуляции. Повышается ли в несколько раз эффективность трансляции ТГ-мРНК для компенсации пониженного содержания мРНК в то время, когда большее количество дофамина синтезируется и выделяется в расчете на один нейрон? На основании данных о понижающей регуляции ТГ-мРНК в теле клетки возникает вопрос об эффективности влияния L-ДОФА и других препаратов, используемых для компенсации нейромедиаторной недостаточности: их влияние на ТГ-мРНК неизвестно. Будет ли L-ДОФА усиливать или еще больше снижать транскрипцию гена ТГ? Это тоже неизвестно. Можно рассмотреть новый терапевтический подход, при котором препараты будут подбираться по их способности стимулировать транскрипцию в оставшихся дофаминергических нейронах. Такую тактику можно также применить для отбора холинергических агонистов при экспериментальном лечении болезни Альцгеймера.

Однако деафферентация может вызвать компенсаторную активацию биосинтеза макромолекул в других типах нейронов. При нормальном старении и болезни Альцгеймера наблюдается рост дендритов в молекулярном слое гранулярных клеток зубчатой извилины гиппокампа [10, 11]. Эти плотно упакованные нейроны получают основные аф-

ферентные влияния от пирамгласно результатам гистохимия наблюдается у молодых коры. При болезни Альцгеймлярных клеток увеличивается к изучению генетических механизмов мРНК из гиппокампа тех клонов, в которых повышенном из этих клонов имеют реактивном синаптогенезе, мпокампа крыс после повреждения этого метода были получены лось получить высокомолекулярной коры умерших. Различгеймера и мозгом практически [15, 23]. Анализ более 50 взятия пробы после смерти, состояния гипоксии и нервная поли(А)-РНК из мозбыть клонирована с использованием выход двунизовой комиз 1500 оснований (500—500) нант была создана путем кних было 61 колония, которая болезни Альцгеймера. Клонможно подразделить на два те, которые поперечно гибрисокую гомологию. С учетомний о частичной последовательности последовательности вгибридизация показывает трка в гиппокампе и в тех учпри болезни Альцгеймера. Внений не выявлено [23, 28].размерный клон для кислосдержит всю кодирующуюданними ГЕНБАНКА о посбелка оказалось, что гомоло

Другой класс клонов нглии. Один клон (РАДГК-9изменения РНК. На Нозеринуклеотидной РНК, количество гиппокампе, но не в отделают при болезни Альцгеймеркора). Такие регионально сегодоказательством наличия ирами реакции отдельных тизация *in situ* указывает наных клетках и других отделные процессы [24]. Сейчасна с целью установления также его возможной связитаты свидетельствуют о реон, с помощью которых мческие изменения мозга пнормальном старении. Таковопроса об изменениях эксрени и болезни Альцгейме

Факт повышения содержания в гиппокампе и других мера согласуется с сообще

ферентные влияния от пирамидных нейронов энториальной коры. Согласно результатам гистохимических исследований, аналогичная реакция наблюдается у молодых крыс при повреждении энториальной коры. При болезни Альцгеймера размер деафферентированных гранулярных клеток увеличивается [10]. Нами разрабатываются подходы к изучению геномных механизмов этих явлений, включающие: клонирование мРНК из гиппокампа больных болезнью Альцгеймера; отбор тех клонов, в которых повышено содержание мРНК; определение, в каком из этих клонов имеются последовательности, возникающие при реактивном синаптогенезе, методом поперечного скрининга с РНК гиппокампа крыс после повреждений энториальной коры. С помощью этого метода были получены интересные результаты. Во-первых, удалось получить высокомолекулярную поли(А)-мРНК из гиппокампа и коры мозга умерших. Различия между мозгом больных болезнью Альцгеймера и мозгом практически здоровых (контроль) не обнаружено [15, 23]. Анализ более 50 пар препаратов указывает на то, что время взятия пробы после смерти не играет такой существенной роли, как состояния гипоксии и нервного истощения. Относительно недеградированная поли(А)-РНК из мозга больных болезнью Альцгеймера может быть клонирована с использованием общепринятых методов, которые дают выход двунитевой комплементарной ДНК, состоящей в среднем из 1500 оснований (500—5 000 оснований) [25]. Библиотека рекомбинант была создана путем клонирования вектора ламбда gt 10; среди них было 61 колония, которая имела в 2 раза больше изменений при болезни Альцгеймера. Клоны, соответствующие болезни Альцгеймера, можно подразделить на два класса. Значительная доля (80 %) — это те, которые поперечно гибридизируются друг с другом, т. е. имеют высокую гомологию. С учетом имеющихся в нашем распоряжении сведений о частичной последовательности оснований, они содержат кодирующие последовательности кислого фибриллярного белка глии. Блот-гибридизация показывает трехкратное увеличение мРНК для этого белка в гиппокампе и в тех участках коры мозга, которые дегенерируют при болезни Альцгеймера. В то же время в мозжечке каких-либо изменений не выявлено [23, 28]. По-видимому, нами выделен почти полно-размерный клон для кислого фибриллярного белка глии, который содержит всю кодирующую последовательность. При сопоставлении с данными ГЕНБАНКА о последовательности мышинной ДНК для этого белка оказалось, что гомология с ДНК человека составляет 83 %.

Другой класс клонов не связан с кислым фибриллярным белком глии. Один клон (pADГК-9) обнаруживает интересные региональные изменения РНК. На Нозерн-блотах этот клон гибридизируется с 2 000-нуклеотидной РНК, количество которой селективно увеличивается в гиппокампе, но не в отделах коры мозга, которые обычно дегенерируют при болезни Альцгеймера (фронтальная, височная или затылочная кора). Такие регионально селективные изменения, по-видимому, служат доказательством наличия изменений РНК, которые могут быть маркерами реакции отдельных типов клеток на нейродегенерацию. Гибридизация *in situ* указывает на локализацию этих изменений в гранулярных клетках и других отделах гиппокампа, вовлеченных в дегенеративные процессы [24]. Сейчас проводится дальнейшее изучение этого клонна с целью установления типа клеток, из которых он происходит, а также его возможной связи с реактивным синаптогенезом. Эти результаты свидетельствуют о реальности выделения из мозга человека клонов, с помощью которых можно обнаруживать региональные специфические изменения мозга при болезни Альцгеймера и, вероятно, при нормальном старении. Такой подход делает целесообразной постановку вопроса об изменениях экспрессии генов отдельных нейронов при старении и болезни Альцгеймера.

Факт повышения содержания мРНК кислого фибриллярного белка глии в гиппокампе и других отделах коры мозга при болезни Альцгеймера согласуется с сообщениями о повышении при этом заболевании

числа фиброзных астроцитов. Мы обнаружили, что при болезни Альцгеймера в мозжечке не наблюдается такого увеличения длины этой мРНК по сравнению с контролем. При сравнении индивидуальных препаратов мозга старых мышей-самцов линии C57BL/6 (28—34 мес) было неожиданно обнаружено, что выраженное увеличение длины иРНК кислого фибриллярного белка глии сильно коррелирует с проявлениями нервного истощения [12]. Макроскопическое исследование выявило наличие опухолей у некоторых мышей. Таким образом, физиологические расстройства могут вызывать увеличение количества мРНК астроцитов, а также хорошо установленный реактивный астроцитоз, обусловленный локальным повреждением или гибелью нейронов.

Изменения, индуцированные стероидами. Другим аспектом исследований, проводимых в нашей лаборатории, является хроническое воздействие стероидами на мозг, которое, по крайней мере, у грызунов, взаимосвязано с возрастными изменениями. При определенных условиях эндо- и экзогенные эстрогены и глюкокортикоиды вызывают необратимые изменения некоторых отделов мозга взрослых грызунов. В ходе широкомасштабных исследований [4, 9, 26, 39] нами показано, что овариальные стероиды вызывают необратимые изменения регуляции эстрального цикла и контроля выделения гонадотропинов. В этих исследованиях инбредных мышей овариэктомировали в различном возрасте для удаления овариальных стероидов. Затем в более позднем возрасте им вновь имплантировали яичники. Используя этот подход, мы показали, что действие эндогенных овариальных стероидов обуславливает возрастные изменения, связанные с гипоталамусом: переход от коротких (4 сут) к более продолжительным эстральным циклам [4]; снижение под влиянием эстрадиола чувствительности гипоталамуса к отрицательной и положительной обратной связи, регулирующей выделение ЛГ [26]; увеличение числа реактивных астроцитов в аркуатном ядре гипоталамуса [36]. Хотя последнее изменение подразумевает повреждение нейронов, нет четких доказательств потери нейронов в это время: например, число нейронов, секретирующих в гипоталамусе мыши, остается неизменным, по крайней мере, на протяжении средней продолжительности жизни [13], т. е. достаточно продолжительный период после значительных нейроэндокринных нарушений. Тот факт, что не происходит потери нейронов ЛГ-РФ в гипоталамусе, несмотря на существенные нарушения регуляции выделения ЛГ, согласуется с фактом сохранения секреции ЛГ у женщин в постменопаузе и показывает, что в стареющем мозгу могут происходить существенные функциональные изменения без обязательной потери нейронов, являющейся решающим фактором, в частности, для нейронов, секретирующих ЛГ-РФ. В данном случае дефект заключается в реакции нейронов, продуцирующих ЛГ-РФ, на афферентные влияния, а не в их способности продуцировать ЛГ-РФ.

Продолжаются попытки определить локализацию поврежденных нейронов, нарушение функции которых обуславливает связанные с яичниками нейроэндокринные возрастные изменения. По-видимому, эти изменения связаны с влиянием эстрадиола. При введении овариоэктомированным мышам в физиологических дозах с питьевой водой в течение 12 нед эстрадиол вызывает перманентное нарушение эстрального цикла — при имплантации яичников [16]. Практически все нейроэндокринные возрастные изменения в репродуктивной системе самок могут быть отсрочены овариоэктомией и преждевременно вызваны у молодых грызунов под влиянием хронического введения эстрадиола [9]. Попытки использовать методы молекулярного клонирования для выделения эстрогенреактивных генов обнадеживают [21], но четких данных пока не получено.

Стероиды надпочечников также влияют на старение мозга, по крайней мере, гиппокампа. Работы Landfield и соавт. [17] и Sapolsky и соавт. [34] показали, что возрастное повреждение гиппокампальных пирамидных нейронов у крыс может быть ослаблено адреналэктомией

или усилено хроническим воздействием. Для изучения этого явления гиппокампальные мРНК подвергались изменениям, например трансляции при двумерном электрофорезе. Эти РНК не доказательно относятся к тепловому шоку, так как кодируют белки, которые входят в состав митохондрий.

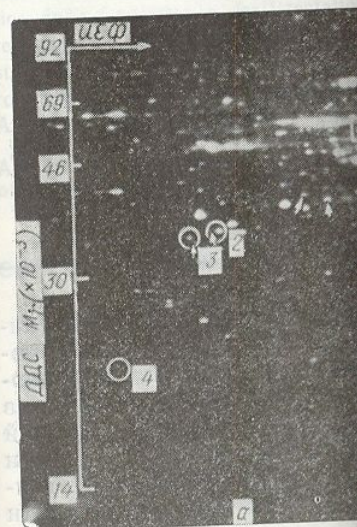


Рис. 2. Сравнение полипептидов, содержащих тотальную РНК, изолированную в течение 3 сут вводили в определенное расположение соответствующих полипептидов (малые стрелки). Контактных отпечатках двумерных электрофорезов (ИЭФ) количества включенной радиоактивной изотопной метки (ИЭФ) в системе ДДС — Na-ПААГ.

регулируются кортикостероидными быстро изменяющимися (таблица). Интактные или подвергнуты стрессорному воздействию на встраивание кортикостерон (10 мг) или выделена из гиппокампа трансляции были разделены метри с использованием пятен (кратность их изменения) определяли радиометрически. Его концентрация увеличилась.

Для определения этих мы сконструировали библиотеку этих мРНК, отбирали выразительно увеличивается в овариоэктомии крыс. В настоящее время [22]. Клон pCR16 со скоростью быстро повышается (< нулевой и пирамидный генов клона, соответствующий РНК, являются хорошо из

тезис Альц-
лины этой
льных пре-
4 мес) бы-
ины иРНК
оявлениями
явило на-
мологические
К астроци-
з, обуслов-

том иссле-
ческое воз-
грызунов,
нных усло-
зывают не-
грызунов.
ми показа-
нения ре-
отропинов.
и в различ-
м в более
льзуя этот
ых стерои-
таламусом:
остральным
ьности ги-
вязи, регу-
их астроци-
изменение
льств поте-
ирующих в
е, на про-
точно про-
их наруше-
гипотала-
еления ЛГ,
постмено-
ть существ-
нейронов,
в, секрет-
акции ней-
а не в их

режденных
ные с яич-
тому, эти
варноакто-
дой в тече-
острального
нейроэндо-
амок могут
у молодых
9]. Попыт-
выделения
нных пока

мозга, по
и Sapolsky
ампальных
алэктомией

или усилено хроническим воздействием высокими дозами кортикостерона. Для изучения этого явления мы исследовали кортикостероидреактивные гиппокампальные мРНК, в которых обнаружены быстрые и значительные изменения, например, такие, какие отмечены в продуктах трансляции при двумерном электрофорезе (рис. 2) [29]. Хотя идентичность этих РНК не доказана, похоже, что они не кодируют белков теплового шока, так как кодируемые ими белки имеют малый размер и включают в свой состав метионин. Нами показано также, что они

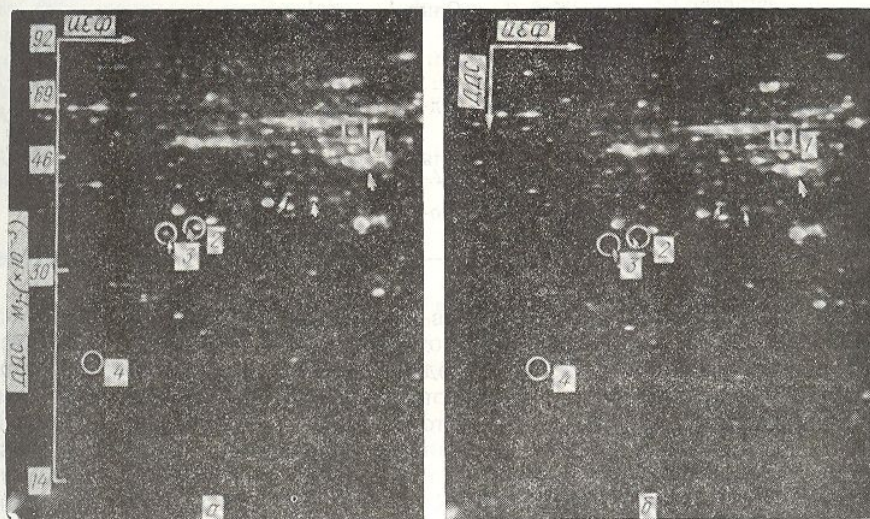


Рис. 2. Сравнение полипептидов, синтезированных в системе *in vitro* содержащей тотальную РНК, изолированную из гиппокампа адrenaлэктомированных крыс, которым в течение 3 сут вводили по 10 мг кортикостерона (а) или масла (б). Относительное расположение соответственных полипептидов (1—4), и неменяющихся реперных полипептидов (малые стрелки), а также актина (большая стрелка) показано на контактных отпечатках двумерных электрофореграмм (экспозиция — 5 сут). Равные количества включенной радиоактивности ($100\,000\text{ мин}^{-1}$) были нанесены на каждый изоэлектрофокусирующий (ИЭФ) гель. Мг оценивали по белкам-стандартам, разделенным в системе ДДС — Na-ПААГ (подробнее см. [29]).

регулируются кортикостероидным рецептором типа II [30]. Набор таких быстро изменяющихся РНК реагирует и на вибрационный стресс (таблица). Интактные или адrenaлэктомированные (АДЭ) крысы были подвергнуты стрессорному воздействию (встряхиванию в клетке, установленной на встряхивателе, в течение 2 ч). АДЭ крысам вводили кортикостерон (10 мг) или масло за 2 ч до забоя. Тотальная РНК была выделена из гиппокампов 4—6 крыс. Полученные *in vitro* продукты трансляции были разделены двумерной геле-флюорографией. Плотность пятен полипептидов определяли методом компьютерной денситометрии с использованием в качестве реперов четырех неизменяемых пятен (кратность их изменения составляет $1,1 \pm 0,1$). Кортикостерон сыворотки определяли радиоиммунологически. Под влиянием стресса его концентрация увеличивалась в 3 раза.

Для определения этих и других кортикостеронреактивных мРНК мы сконструировали библиотеку поли(А)-РНК гиппокампа и клонировали эти мРНК, отбирая гибридизацией в пятне тот клон, который выражено увеличивается на введение кортикостерона у адrenaлэктомированных крыс. В настоящее время дана характеристика трем клонам [22]. Клон pCR16 соответствует поли(А)-РНК, количество которой быстро повышается ($<24\text{ ч}$) после введения кортикостерона в гранулярный и пирамидный слоях гиппокампа молодых крыс. Два других клонa, соответствующих быстрому и интенсивному увеличению РНК, являются хорошо известными кортикостеронреактивными генами:

Группа животных опыта	Молекулярная масса полипептидов, кодируемых РНК		
	35 кД	33 кД	20 кД
Опыт 1			
Интактные крысы (ИК)	3,7	1,4	2,4
ИК, подвергшиеся стрессорному воздействию	18,0	1,4	6,7
Адренэктомизированные крысы (АЭК), подвергшиеся стрессорному воздействию	2,9	Нет свед.	1,7
Опыт 2			
АЭК	1,7	Нет свед.	0,6
АЭК, подвергшиеся воздействию кортикостероном	22,5	2,3	6,0

глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (в олигодендроцитах) и глютаминсинтетаза (в астроцитах). В отличие от этого, пятно, соответствующее молекулярной массе 50 кД, при продолжительном воздействии кортикостероидами уменьшается. На основании анализа с помощью методов гибридизации было определено, что оно представляет собой кислый фибриллярный белок глии. Реактивные изменения глии при старении столь значительны, что требуют специального рассмотрения роли глиальных астроцитов в механизмах старения, которая выходит за рамки реакции на повреждение нейронов.

Наша задача — идентифицировать физиологические механизмы, вызывающие возрастные изменения функции клетки при нормальном старении, паркинсонизме, болезни Альцгеймера и других возрастных нейродегенеративных состояниях. Вероятно, есть возможность определить последовательность клеточных изменений, возникающих вследствие повреждения нейронов вирусами, токсинами, стероидами или транссинаптическими влияниями. В итоге, исследования возрастных особенностей декодирования позволят выяснить, почему некоторые нейроны значительно повреждены, а другие — сохраняют высокую резистентность и функционируют до конца жизни, погибая из-за ишемии или механической травмы. Мы подозреваем, что многие аспекты старения клеток мозга и других органов не связаны с их постмитотическим состоянием, а являются следствием действия внешних факторов окружающей среды или других клеток организма [7, 8]. Таким образом, многие возрастные дегенеративные изменения могут стать объектом активной терапии. И, наконец, мы отметили, что эти исследования кроме проблемы старения ставят фундаментальный вопрос биологии клеток эукариот: «Какова мера сохранности тотипотентности генома при дифференциации клетки в поздние фазы ее жизненного цикла?» Сохранение способности избирательно изменять регуляцию генома и производство функционирующих белков (например, для ЛГ-РФ) соответствует точке зрения о том, что наборы соматических генов сохраняют нормальную функцию в большинстве клеток на протяжении жизни. Детальные исследования специфических последовательностей, например, с помощью полимеразной цепной реакции, могут выявить, в какой мере специфические последовательности остаются неизменными при старении.

C. E. Finch

PROSPECTS OF STUDIES IN THE OF GENE ACTIVITY DURING THE

This brief review is concerned with in the brain during aging and in two Alzheimer's diseases. Two key mechanism during aging, i. e. deafferentation (influences) and steroid-induced suspects that many aspects of cell age environmental factors. The conception of Alzheimer's disease has been develop

Andrus Gerontological Centre and Department of Biology, South California University

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chaconas G., Finch C. E. The effect of C57BL/6J male mouse // J. Neurosci.
2. Coleman P. D., Kaplan B. B., Osring aging: stability of yield and 1980.—34.—P. 335—345.
3. Doeblner J. A., Marksberry W. R., A to neuronal loss and neurofibrillary disease // J. Neuropathol. and Exp.
4. Felicio L. S., Nelson J. F., Finch in aging C57BL/6J mice are different 34.—P. 849—858.
5. Finch C. E. Catecholamine metabolism. —1973.—52.—P. 261—276.
6. Finch C. E. Neural and endocrine variable in the aging processes of gist.—1985.—28.—P. 29—42.
7. Finch C. E. The regulation of Quart. Rev. Biol.—1976.—51.—P.
8. Finch C. E. Neural and endocrine, lity and reversibility of laboratory Theories of Aging.—New York: Raven
9. Finch C. E., Felicio L. S., Mobbs on neuroendocrine mechanisms in 1984.—5.—P. 467—497.
10. Flood D. G., Buell S. J., Horwitz tate gyrus granule cells in normal 402.—P. 205—216.
11. Geddes J. W., Monaghan D. T., cuitry in Alzheimer's disease // Science
12. Goss J. R., Morgan D. G., Finch ses during a wasting agonal state mRNA in Alzheimer's disease // Proc
13. Hoffman G. E., Finch C. E. LHRI ring reproductive aging: no loss P. 45—48.
14. Jacobson M. Developmental Neuro 2nd edition, 1978.—460 p.
15. Johnson S. A., Morgan D. G., Finch from rat and human brain // J. Neuro
16. Kohama S., May P., Finch C. E. acyclicity in C57BL/6J mice // Proc
17. Landfield P. W., Waymire J. C., quantitative correlations // Science
18. Mann D. M. A., Yates P. O. Role disease // Mech. Ageing and Development
19. Mann D. M. A., Yates P. O., Mementia of the Alzheimer type and ted continuum of pathological changes 10.—P. 185—207.
20. Marx J. L. Are aging and death 242.—P. 33.
21. Masters J. N., Nichols J. R., Finch to estradiol // Endocrine Soc. Abstracts

20 кД

2,4

6,7

1,7

0,6

6,0

глутаминсин-
ствующее мо-
вии кортико-
щью методов
бой кислый
при старении
ия роли гли-
дит за рамки

механизмы,
нормальном
к возрастных
ность опреде-
щих вследствие
или транс-
тных особен-
ные нейроны
ю резистент-
ишемии или
сты старения
тическим со-
оров окружа-
бразом, мно-
ектом актив-
вания кроме
логии клеток
ма при диф-
а?» Сохране-
и производ-
соответствует
раняют нор-
жизни. Де-
й, например,
в какой мере
при старении.

PROSPECTS OF STUDIES IN THE MODULATION OF GENE ACTIVITY DURING THE BRAIN AGING

This brief review is concerned with prospects of the role of modulated gene expression in the brain during aging and in two age-related neurological diseases: Parkinson's and Alzheimer's diseases. Two key mechanisms involved in the disturbance of neuronal function during aging, i. e. deafferentation syndromes (as a result of the impairment of afferent influences) and steroid-induced neuronal changes, have been studied. The author suspects that many aspects of cell aging in the brain represent the influence of the environmental factors. The conception of new therapeutic approaches to the treatment of Alzheimer's disease has been developed.

Andrus Gerontological Centre and Department
of Biology, South California University, Los-Angeles (USA).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chaconas G., Finch C. E. The effect of ageing on RNA/DNA ratios in brain regions of C57BL/6J male mouse // J. Neurochem.—1973.—21.—P. 1469—1473.
2. Coleman P. D., Kaplan B. B., Osterburg H. H., Finch C. E. Brain poly(A)RNA during aging: stability of yield and sequence complexity in two rat strains // Ibid.—1980.—34.—P. 335—345.
3. Doebler J. A., Marksbery W. R., Anthony A., Rhoads R. E. Neuronal RNA in relation to neuronal loss and neurofibrillary pathology in the hippocampus in Alzheimer's disease // J. Neuropathol. and Exp. Neurol.—1987.—46.—P. 28—39.
4. Felicio L. S., Nelson J. F., Finch C. E. Prolongation and cessation of estrous cycles in aging C57BL/6J mice are differentially regulated events // Biol. Reprod.—1986.—34.—P. 849—858.
5. Finch C. E. Catecholamine metabolism in the brains of ageing male mice // Brain Res.—1973.—52.—P. 261—276.
6. Finch C. E. Neural and endocrine approaches to the resolution of time as a dependent variable in the aging processes of mammals. Kleemeier Award Lecture // Gerontologist.—1985.—28.—P. 29—42.
7. Finch C. E. The regulation of physiological changes during mammalian aging // Quart. Rev. Biol.—1976.—51.—P. 49—83.
8. Finch C. E. Neural and endocrine determinants of senescence: investigation of causality and reversibility of laboratory and clinical interventions // Modern Biological Theories of Aging.—New York: Raven press, 1987.—P. 261—306.
9. Finch C. E., Felicio L. S., Mobbs C. V., Nelson J. F. Ovarian and steroidal influences on neuroendocrine mechanisms in rodent reproductive aging // Endocrinol. Rev.—1984.—5.—P. 467—497.
10. Flood D. G., Buell S. J., Horwitz G. J., Coleman P. D. Dendritic extent in human dentate gyrus granule cells in normal aging and senile dementia // Brain Res.—1987.—402.—P. 205—216.
11. Geddes J. W., Monaghan D. T., Cotman C. W. et al. Plasticity of hippocampal circuitry in Alzheimer's disease // Science.—1985.—230.—P. 1179—1181.
12. Goss J. R., Morgan D. G., Finch C. E. Glial fibrillary acidic protein mRNA increases during a wasting agonal state in old mice. Implications for the increased GFAP mRNA in Alzheimer's disease // Proc. Neurosci. Sci.—1987.—13.—P. 1325.
13. Hoffman G. E., Finch C. E. LHRH neurons in the female C57BL/6J mouse brain during reproductive aging: no loss to middle age // Neurobiol. Aging.—1986.—7.—P. 45—48.
14. Jacobson M. Developmental Neurobiology.—New York: Holt, Rinehart & Winston. 2nd edition, 1978.—460 p.
15. Johnson S. A., Morgan D. G., Finch C. E. Extensive postmortem stability of RNA from rat and human brain // J. Neurosci. Res.—1986.—16.—P. 267—280.
16. Kohama S., May P., Finch C. E. Oral administration of estradiol induces age-like acyclicity in C57BL/6J mice // Proc. Neurosci. Soc.—1986.—12.—P. 1466.
17. Landfield P. W., Waymire J. C., Lynch G. Hippocampal aging and adrenocorticoids: quantitative correlations // Science.—1978.—202.—P. 1098—1102.
18. Mann D. M. A., Yates P. O. Role of neuromelanin in the pathogenesis of Parkinson's disease // Mech. Ageing and Develop.—1983.—21.—P. 193—203.
19. Mann D. M. A., Yates P. O., Marcyniuk V. Alzheimer presenile dementia, senile dementia of the Alzheimer type and Down's syndrome in middle age form an age-related continuum of pathological changes // Neuropathol. and Appl. Neurobiol.—1984.—10.—P. 185—207.
20. Marx J. L. Are aging and death programmed in our genes? // Science.—1988.—242.—P. 33.
21. Masters J. N., Nichols J. R., Finch C. E. Cloning of mouse brain cDNAa responsive to estradiol // Endocrine Soc. Abstr.—1986.—P. 284.

22. Masters J. N., Nichols N. R., Finch C. E. Differences in response to vibratory stress of two glucocorticoid regulated genes in rat hippocampus // Soc. Neurosci. Abstr.—1988.—14.—P. 118.
23. May P. C., Johnson S. A., Masters J. N. et al. Cloning of poly(A)RNA sequences differentially expressed in Alzheimer's disease hippocampus.
24. May P. C., Johnson S. A., Lampert-Etchells, Finch C. E. In situ mapping of pADHC-9: a poly(A)RNA sequence overexpressed in Alzheimer's disease // Soc. Neurosci. Abstr.—1988.—14.—P. 897.
25. May P. C., Johnson S. A., Masters J. N. et al. Cloning of poly(A)RNA differentially regulated in Alzheimer's disease from a hippocampal cDNA library // Ibid.—1987.—13.—P. 1325.
26. Mobbs C. V., Cheyney D., Sinha Y. N., Finch C. E. Age-correlated and ovary-dependent changes in relationships between plasma estradiol and luteinizing hormone, prolactin, and growth hormone in female C57BL/6J mice // Endocrinology.—1985.—116.—P. 813—820.
27. Morgan D. G., May P. C., Finch C. E. Dopamine and serotonin systems in human and rodent brain: effects of age and degenerative disease // J. Amer. Geriatr. Soc.—1987.—35.—P. 334—345.
28. Morgan D. G., Johnson J. R., Finch C. E. RNA metabolism in Alzheimer's disease: selective increase in GFAP RNA.
29. Nichols N. R., Lerner S. P., Masters J. F. et al. Rapid and select increases in poly(A)-containing RNA sequences in rat hippocampus during corticosteroid treatment // Mol. Endocrinol.—1988a.—2.—P. 284—290.
30. Nichols N. R., Masters J. N., May P. C. et al. Corticosterone-induced responses in rat brain RNA are also evoked by acute vibratory stress in hippocampus // Neuroendocrinology.—1988b.
31. Osterburg H. H., Donahue H. G., Severson J. A., Finch C. E. Catecholamine levels and turnover during aging in brain of male C57BL/6J mice // Brain Res.—1981.—224.—P. 337—352.
32. Pasinetti G. M., Lerner S. P., Johnson S. A. et al. Chronic lesions differentially decrease mRNA in dopaminergic neurons of the substantia nigra // Mol. Brain Res.—1989.
33. Robertson G. L., Rowe J. The effect of ageing on neurohypophyseal function // Peptides.—1981.—1.—P. 158—162.
34. Sapolsky R. M., Krey L. C., McEwen B. S. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis // Endocrine Rev.—1985.—7.—P. 284—301.
35. Scaglia H., Medina M., Pinto-Ferreira A. L. et al. Pituitary LH and FSH secretion and responsiveness in women of old age // Acta Endocrinol.—1976.—81.—P. 673—679.
36. Schipper H., Brawer J. R., Nelson J. F. et al. Role of the gonads in the histologic aging of the hypothalamic arcuate nucleus // Biol. Reprod.—1981.—25.—P. 413—419.
37. Shaskan E. G. Brain regional spermidine and spermine levels in relation to RNA and DNA in aging rat brain // J. Neurochem.—1977.—28.—P. 509—516.
38. Stachowiak M. K., Keller R. W., Striker E. M., Zigmond M. J. Increased dopamine efflux from slices during development and after nigrostriatal bundle damage // J. Neurosci.—1987.—7.—P. 1648—1654.
39. Telford N., Mobbs C. V., Sinha Y. N., Finch C. E. The increase of anterior pituitary dopamine in aging C57BL/6J female mice is caused ovarian steroids, not intrinsic pituitary aging // Neuroendocrinology.—1986.—43.—P. 135—142.

Геронтологич. центр им. Андрюс
Отдела биологии ун-та Южной Калифорнии,
Лос Анджелес (США)

Материал поступил
в редакцию 30.02.90.

УДК 612.678:2:616.858—008.6—07

Н. Б. Маньковский, И. Н. Карабань, Е. А. Мяловицкая

Центральные механизмы развития двигательных нарушений при старении человека

В настоящее время считается доказанной роль центральной нервной регуляции в возрастных изменениях двигательных функций [15, 23, 29]. В основе сложных механизмов формирования ситуационно-зависимых двигательных программ лежит интегративная деятельность

© Н. Б. МАНЬКОВСКИЙ, И. Н. КАРАБАНЫ, Е. А. МЯЛОВИЦКАЯ, 1990.

функциональных систем, в частности, в понтocerebellарные и ретикулярные структуры спинного мозга [19, 23—25, 29, 35]. Возрастные изменения сказываются на экстрапирамидной активности [7, 16, 21], в частности, в малом состоянии выявлялись функциональные недостатки (ЭЭГ), усиление физиологического тонуса сдвигами функциональной активности различных ядер таламуса, послышки для моделирования

В старости у практически всех обнаруживаются изменения, которые отражаются в координаторных изменениях регуляции, но преимущественно в нейронных системах (НСПС) [2]. Изменения функции НСПС при развитии паркинсонизма в связи с

В связи с изложенным исследование функционального состояния регуляторных влияний на старших возрастов и определение синдрома возрастной паркинсонизма. Постановка задачи: на основании вопроса о том, существуют ли изменения в паркинсонизме для применения их в диагностике людей с целью профилактики заболевания?»

Методика

Обследованы 274 практически здоровых паркинсонизмом (начальные стадии). Исследование пациентов с использованием ЭЭГ, зрительных и слуховых тестов, соответственно, время простой реакции (Н-рефлекс). Для исследования использовали 17-канальный электроэнцефалограф и интегратор МАФ-5. Активность отводили биполярно (по отведениям обеих полушарий). Результаты (диапазоны) выдавались за эпохи пиков.

Вызванные потенциалы при стимуляции специализированного компьютерного комплекса с стимулом 1 мс усреднения записывали на 100 мВ — амплитуда с эпохой 100 мВ.

Для получения ЗВП при стимуляции газоразрядной лампы раздражение кожи над срединным лобным чувствительным или моторным стимулятором SEN-1101. Запись 400 мс. Для определения ВР при стимуляции 1 мс и фотостимулятором ФЭ-1. Для тестирования (Н-рефлекс) с

Физиол. журн., 1990, т. 36,

Физиол. журн., 1990, т. 36, № 5