

- lia to the spinal cord: a revival of extrapyramidal concept // Brain Res.—1987.— 436, N 1.— P. 129—135.
29. Vallbo A. Alpha-gamma-linkage and the rate of muscle spindle primary afferents in natural movements // Acta Physiol. scand.—1986.— 124, Suppl. 542.— P. 78.
30. Wiesendanger M. Animal models of motor disorders // Electromyogr. and Evok. Potentials: Theor. and Appl.— Berlin etc., 1985.— P. 2—8.

Ин-т геронтологии АМН СССР, Киев

Материал поступил
в редакцию 30.02.90

УДК 612.43—017.1:612.67

Д. Мейтес

Роль нейроэндокринной системы в старении

Потенциальную важность нейроэндокринной системы (НЭС), в частности взаимодействия гипоталамус — гипофиз — орган-мишень, в период старения одними из первых признали Ascheim во Франции, Фролькис и Дильман в СССР, Everitt в Австралии, Peng на Тайване, а также наша лаборатория в США. В работе, начатой с 1960 года, Ascheim [1] показал, что пересадка яичников старых нециклирующих крыс-самок молодым овариэктомированным крысам приводит к восстановлению цикла у молодых крыс. Это свидетельствует о том, что яичники старых крыс не несут ответственности за прекращение циклов, что подтвердили Peng и соавт. [35], которые также показали восстановление цикличности у некоторых молодых крыс при трансплантации гипофиза старых нециклирующих крыс молодым гипофизэктомированным. Это может указывать на то, что гипофиз старых крыс также не несет основной ответственности за нарушения эстрального цикла в старости, и что дефекты следует искать в функции гипоталамуса. Впервые в нашей лаборатории получены прямые данные о вовлечении в этот процесс гипоталамуса: электрическая стимуляция преоптической зоны (контролирующей овуляцию у крыс) или введение нейротропных препаратов вызывали восстановление эстральных циклов у старых нециклирующих крыс [7].

Frolkis [16] показал снижение числа секреторных гранул в гипоталамусе старых крыс по сравнению с молодыми. По его мнению, это может свидетельствовать о гипоталамической «дисрегуляции» при старении. Сотрудники нашей [29—31] и других [40, 49] лабораторий отметили значительное снижение концентрации катехоламинов (КА) и некоторых гипофизотропных пептидов: лютеотропин-рилизинг-фактора (ЛГ-РФ, TRF соответственно), соматостатина в гипоталамусе старых крыс. Это может быть связано со снижением числа секреторных гранул [16].

С 1970 года предлагалось несколько теорий о роли НЭС в механизмах старения. По мнению Dilman [10], чувствительность гипоталамуса к действию гормонов с возрастом снижается. Вследствие чего повышается секреция гипоталамических, гипофизарных гормонов, что ускоряет старение. Очевидно, такая точка зрения основана на общеизвестном факте снижения секреции гормонов яичниками у женщин в менопаузе, что ведет к значительному повышению секреции гонадотропных гормонов гипофиза. Однако у крыс, в отличие от людей, основной причиной снижения репродуктивной функции является нарушение гипоталамических функций, а не функций яичников. Об этом свидетельствует возможность восстанавливать эстральные циклы у старых крыс коррекцией дисфункций гипоталамуса [29, 30]. Более

© Д. МЕЙТЕС, 1990.

того, по крайней мере, у крыс, не повышение, а не снижение функций происходит у человека, но к нашему вопросу очень мало. Тем не менее полученные в эксперименте, не человека и наоборот.

Наши исследования связи НЭС и первоначально основывались на влиянии деятельности НЭС оказываемое на снижение многих функций. С поддержкой этого положения. Остае положение по отношению к старению работы по изучению НЭС развития.

Everitt и соавт. [11] предостомированных крысах и крысах на диете, согласно которым старение. Гипофизэктомия и оги секреции гормонов и способности. Показано также, что ограничипатологии, в том числе рака, и соавт. [11] делают вывод, что многих тканей организма. В условиях (гипофизэктомия или жется справедливым. Однако животных, находящихся на рация недостаточность обычно саций организма.

Мы изучали, в основном, функции организма при стивной функции; снижение секбелка; снижение функциональвзаимоотношений нейроэндокриизменения описаны ранее [28—вкратце.

Ослабление репродуктивно реющих самцов вызывается прадrenalina (НА) в гипоталамния гипоталамусом ЛГ-РФ, чывыделения гонадотропинов ги [28, 30, 40, 49]. Изменения маторных системах, но их ролв настоящее время не известна стимуляцию ЛГ-РФ [18, 2нию с дефектами функции гипили других препаратов, повыспособно восстановить эстралцию тестостерона у самцов. задерживает прекращение эсамок [30].

Снижение секреции ГР и важным стимулятором синтезание на почки, печень, поджиппарат, а также на липиднпах изучения секреции ГР узначительных изменений у с [23, 46]. Однако [32] при куи молодой крыс гипофизарна 33 % ГР по сравнению с такс

До 1976 года оставалось ми. Martin [25] показал, что

того, по крайней мере, у крыс, с возрастом отмечается общее снижение, а не повышение, функций гипоталамуса. Вероятно, то же самое происходит у человека, но к настоящему времени информации по этому вопросу очень мало. Тем не менее, данные о роли НЭС в старении; полученные в эксперименте, нельзя безоговорочно переносить на человека и наоборот.

Наши исследования связи НЭС со старением начались в 1960 году и первоначально основывались на положении о том, что ослабление деятельности НЭС оказывает значительное влияние на возрастное снижение многих функций. Сейчас накоплено много данных в поддержку этого положения. Остается выяснить, справедливо ли это положение по отношению к стареющему человеку. До настоящего времени работы по изучению НЭС у пожилых людей не получили развития.

Everitt и соавт. [11] представили данные опытов на гипофизэктомизированных крысах и крысах, находившихся на калорийно ограниченной диете, согласно которым гормоны ускоряют, а не замедляют, старение. Гипофизэктомия и ограничение диеты вызывают снижение секреции гормонов и способствуют сохранению функций организма. Показано также, что ограничение калоража диеты тормозит развитие патологии, в том числе рака, и продлевает жизнь. Поэтому Everitt и соавт. [11] делают вывод, что гормоны способны ускорять старение многих тканей организма. В рамках созданных экспериментальных условий (гипофизэктомия или ограничение диеты), такой вывод кажется справедливым. Однако его нельзя переносить на интактных животных, находящихся на рационе *ad libitum*, у которых гормональная недостаточность обычно связана с возрастным снижением функций организма.

Мы изучали, в основном, три аспекта нейроэндокринной регуляции функций организма при старении крысы: ослабление репродуктивной функции; снижение секреции гормона роста (ГР) и синтеза белка; снижение функциональной активности тимуса и изменение взаимоотношений нейроэндокринной и иммунной систем. Так как эти изменения описаны ранее [28—30], они будут рассмотрены ниже лишь вкратце.

Ослабление репродуктивной функции. Прекращение цикла у стареющих самцов вызывается прежде всего снижением содержания норадреналина (НА) в гипоталамусе, что приводит к снижению выделения гипоталамусом ЛГ-РФ, что, в свою очередь, вызывает снижение выделения гонадотропинов гипофизом и ослабляет стимуляцию гонад [28, 30, 40, 49]. Изменения могут происходить и в других нейромедиаторных системах, но их роль в снижении репродуктивной функции в настоящее время не известна. Кроме того, гипофиз слабее реагирует на стимуляцию ЛГ-РФ [18, 29]. Однако все это вторично по сравнению с дефектами функции гипоталамуса, так же как введение *L*-ДОФА или других препаратов, повышающих выделение НА гипоталамусом, способно восстановить эстральные циклы у самок и повысить секрецию тестостерона у самцов. Показано также, что введение *L*-ДОФА задерживает прекращение эстральных циклов у циклирующих крыс-самок [30].

Снижение секреции ГР и синтеза белка. ГР является наиболее важным стимулятором синтеза белка в организме. Он оказывает влияние на почки, печень, поджелудочную железу, опорно-двигательный аппарат, а также на липидный и углеводный обмены. На ранних этапах изучения секреции ГР у животных и людей не обнаружено ее значительных изменений у старых людей по сравнению с молодыми [23, 46]. Однако [32] при культивировании *in vitro* гипофиза 2-летней и молодой крыс гипофизарная ткань старой крысы выделяла лишь 20—33 % ГР по сравнению с таковой молодой крысы.

До 1976 года оставалось неизвестным, что ГР выделяется квантами. Martin [25] показал, что у самцов ГР выделяется квантами каж-

дые 3—4 ч. У самок единичный небольшой квант отмечается каждый час. Значительное повышение секреции ГР происходит в первые часы сна и у мужчин, и у женщин, составляя основную часть ГР, секретированного за 24 ч. Определяя квантовое выделение ГР, мы обнаружили более значительное снижение амплитуды этого выделения, но не частоты, у старых крыс по сравнению с молодыми [41, 42]. В пересчете на сутки мы обнаружили, что старые крысы выделяли половину количества ГР по сравнению с молодыми: крысы в возрасте 11 мес выделяли лишь половину количества ГР по сравнению с 4—5-месячными. В возрасте 24—28 мес значение этого показателя составило лишь 40 % [44]. Старые самки также выделяли лишь половину соматомедина по сравнению с молодыми [45]. Соматомедин синтезируется в основном печенью, и его секреция находится под контролем ГР. Предполагают, что соматомедин оказывает действие непосредственно на ткани, активируя биосинтез белка. Показано, что у старых людей амплитуда выделения квантов секретированного ГР значительно снижается во время сна или она вовсе не обнаруживается [14]. Секреция соматомедина также снижается [15].

Секреция ГР контролируется двумя гипоталамическими пептидными гормонами — рилизинг-фактором ГР (РФГР), стимулирующим секрецию ГР, и соматостатином, ингибирующим секрецию ГР. По результатам наших исследований, выделение соматостатина гипоталамусом увеличивается у старых крыс [41]. Есть также предварительные данные о том, что у старых крыс выделение РФГР снижается [33]. Показано, что дофамин (ДА) и НА (особенно) стимулируют выделение ГР у животных и человека [25], вероятно, повышая выделение РФГР и снижая выделение соматостатина. Мы обнаружили, что введение L-ДОФА (2 раза в сутки в течение 8 сут) старым самцам повышает амплитуду импульсов ГР до ее значений у молодых [41]. Ежедневные инъекции ГР старым самцам восстанавливали синтез белка до уровня молодых самцов, тогда как L-ДОФА был лишь частично эффективен после активации синтеза белка у старых крыс [41]. Введение ГР старым самцам значительно увеличивало также массу печени, почек, сердца, селезенки [31] и тимуса. Kelley и соавт. [22] обнаружили, что введение ГР старым крысам восстанавливает не только массу тимуса до ее значений у молодых животных, но и функцию его клеток.

В дополнение к гипоталамическим факторам снижения секреции ГР у старых крыс мы наблюдали у них пониженное выделение ГР гипофизом в ответ на введение РФГР по сравнению с молодыми крысами [41]. Вероятно, это является следствием повышенного выделения соматостатина гипоталамусом старых животных. В настоящее время не ясны причины пониженного выделения ГР и соматомедина у старых людей, хотя есть данные о снижении содержания КА в мозгу и гипоталамусе пожилых людей [20]. Неизвестно, имеет ли это какое-либо отношение к снижению секреции ГР и соматомедина.

Снижение функциональной активности тимуса и изменение взаимоотношений нейроэндокринной и иммунной систем. У человека и животных иммунитет снижается с возрастом. Наибольшее уменьшение размера тимуса — основного компонента иммунной системы — происходит во время полового созревания, когда активируются половые гормоны. Предполагают, что возрастное снижение иммунитета способствует развитию патологий, в том числе опухолей. Установлено, что иммунная функция модулируется гормонами [8]. В целом, ГР, тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин, пролактин (ПРЛ), и, вероятно, инсулин стимулируют иммунную функцию, тогда как половые и глюкокортикоидные стероиды подавляют. Мозг также вовлечен в иммунную функцию. Таким образом, нарушения электролитного обмена, ретикулярной формации или superior colliculus вызывают резкую инволюцию тимуса и нарушение синтеза антител [21]. Есть также данные о том, что иммунная система может влиять на нейроэндокринную

функцию, и что при определенных гормонах. Тимус продолжает оказывать воздействие на им аденокортикотропина (АКТГ).

Blalock и соавт. [3] пока выделяют несколько гормонов, Активация иммунного ответа ность гипоталамуса и вызывае

Относительно мало внимания взаимоотношения НЭС с иммуналось о возможной связи функции тимуса у старых крыс установили, что гормональное или введение лимфоцитов зрел продлевает жизнь короткоживущ (средняя продолжительность жизни выпадение волос, атрофию кол двусторонней катаракты. Эти дальнейшее изучение взаимодействия старения может способствовать ных за снижение гомеостатичес

Каковы причины снижения В наших исследованиях на кр роли снижения активности НА родуктивной функции, развития физа, снижении секреции ГР тета. Роль генома в снижении есть данные о том, что фактс вызывать повреждение катех потеря нейронов в гипоталамус нейроны обнаружены в аркуласти, вентромедиальном и л крыс [4, 38].

Гормоны способны оказыв роны гипоталамуса. Особая р дение продолжительно дейст вызывало дегенерацию дендр стимулировало накопление ли медиобазального отдела гипот дали при повреждении нейрожит посредником между прес ляцию у крыс, и срединным ляется в портальные сосуды. ны, секретирующие и выделя которого он попадает в порта. Результаты работы нашей ла воздействие эстрогенами повр куатного ядра молодых крыс овариэктомии, проведенной мыши (13), пересадка, спуск ков молодых крыс, приводит продолжавшихся еще длител того, как у интактных контро тился.

Продолжительное увелич повреждать дофаминергическ мулируют его секрецию, возр онов повреждается при дл же как и ПРЛ. Глюкокорти нейроны гиппокампа [24] — гипоталамусом. Возможно, ч

каждый
ые часы
секрети-
обнару-
ения, но
]. В пе-
ли поло-
е 11 мес
5-месяч-
оставило
вину со-
тезирует-
лем ГР.
дственно
х людей
вно сни-
секреция

пептид-
рующим
По ре-
ипотала-
аритель-
нижается
улируют
ая выде-
ружили,
ым сам-
молодых
или син-
ил лишь
ях крыс
о также
и соавт.
авливает
х, но и
секреции
ение ГР
ми кры-
выделе-
стоящее
омедина
в мозгу
это ка-
а.
ше вза-
века и
меньше-
я —про-
половые
та спо-
ено, что
ГР, ти-
ероятно,
и глю-
иммун-
ена, ре-
ю инво-
ке дан-
ринную

функцию, и что при определенных условиях она даже может продуцировать гормоны. Тимус продуцирует некоторые гормоны, способные оказывать воздействие на иммунитет. Они стимулируют секрецию аденокортикотропина (АКТГ), ЛГ и снижают секрецию ТТГ [17].

Blalock и соавт. [3] показали, что активированные лимфоциты выделяют несколько гормонов, включая АКТГ, ТТГ и бета-эндорфин. Активация иммунного ответа также повышает электрическую активность гипоталамуса и вызывает снижение обмена НА [2].

Относительно мало внимания в литературе уделено изучению взаимоотношения НЭС с иммунной системой при старении. Уже упоминалось о возможной связи снижения секреции ГР с ослаблением функции тимуса у старых крыс. Кроме того, Fabris и Piantanelli [12] установили, что гормональное восстановление лимфоидной системы или введение лимфоцитов зрелого лимфатического узла значительно продлевает жизнь короткоживущих мышей линии Snell Begg Dwarf (средняя продолжительность жизни 5 мес), корректирует поседение и выпадение волос, атрофию кожи и подкожной клетчатки и развитие двусторонней катаракты. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что дальнейшее изучение взаимодействия НЭС и иммунной системы при старении может способствовать пониманию механизмов, ответственных за снижение гомеостатических функций в этот период.

Каковы причины снижения функций гипоталамуса при старении? В наших исследованиях на крысах основное внимание было уделено роли снижения активности НА и ДА гипоталамуса в ослаблении репродуктивной функции, развитии опухолей молочной железы и гипопиза, снижении секреции ГР и синтеза белка и снижении иммунитета. Роль генома в снижении активности НА и ДА не известна, но есть данные о том, что факторы внутренней и внешней среды могут вызывать повреждение катехоламинергических нейронов. Отмечена потеря нейронов в гипоталамусе старых крыс [27, 35]. Поврежденные нейроны обнаружены в аркуатном ядре, средней преоптической области, вентромедиальном и латеральном ядрах гипоталамуса старых крыс [4, 38].

Гормоны способны оказывать повреждающее воздействие на нейроны гипоталамуса. Особая роль в этом отводится эстрогенам. Введение продолжительно действующего эстрогена молодым крысам вызывало дегенерацию дендритов и аксонов, повышало глиозис и стимулировало накопление липофусцина в нейронах аркуатного ядра медиобазального отдела гипоталамуса. Аналогичную картину наблюдали при повреждении нейронов у старых крыс. Аркуатное ядро служит посредником между преоптической областью, регулирующей овуляцию у крыс, и срединным возвышением, из которого РФГР выделяется в портальные сосуды. Аркуатное ядро содержит также нейроны, секретирующие и выделяющие ДА в срединное возвышение, из которого он попадает в портальные сосуды, ингибируя секрецию ПРЛ. Результаты работы нашей лаборатории показывают, что хроническое воздействие эстрогенами повреждает дофаминергические нейроны аркуатного ядра молодых крыс [38]. Также было показано, что после овариэктомии, проведенной на раннем этапе жизни крысы [1] или мыши (13), пересадка, спустя много месяцев, этим животным яичников молодых крыс, приводит к восстановлению эстральных циклов, продолжавшихся еще длительное время (несколько месяцев) после того, как у интактных контрольных крыс эстральный цикл прекратился.

Продолжительное увеличение продукции ПРЛ также способно повреждать дофаминергические нейроны [38]. Так как эстрогены стимулируют его секрецию, возможно, что часть гипоталамических нейронов повреждается при длительном воздействии эстрогенами, так же как и ПРЛ. Глюкокортикоидные гормоны способны повреждать нейроны гиппокампа [24] — области мозга, взаимодействующей с гипоталамусом. Возможно, что хроническое действие других гормо-

нов также повреждает нейроны гипоталамуса на протяжении жизни.

Известно, что свободные радикалы поражают клетки многих тканей, включая нейроны гипоталамуса. Предполагают, что цитотоксические эффекты могут быть следствием метаболизма ДА и НА с образованием перекиси водорода, супероксидных и гидроксильных радикалов [9]. Возможно, токсины внешней и внутренней сред могут повреждать нейроны гипоталамуса и мозга. Синтезированы нейротоксины, например, 6-оксидофамин, которые специфически поражают адренергические нейроны. Глутамат натрия, введенный молодым крысам или мышам, специфически повреждает аркуатное ядро. С возрастом у крыс и других видов животных отмечается накопление липофусцина в нейронах мозга, включая гипоталамус, и в некоторых клетках эндокринных желез [43], способного нарушить функцию клеток.

Вероятно также, что интенсивный метаболизм в самой НЭС на протяжении жизни ведет к повреждению нейронов гипоталамуса и клеток эндокринных желез. На это указывают экспериментальные исследования, свидетельствующие о том, что ограниченное питание может замедлить старение, сохранить морфологическую и функциональную целостность многих тканей, способствовать поддержанию иммунитета, увеличить продолжительность жизни [26]. Показано, что калорийно недостаточная диета снижает содержание КА в гипоталамусе [50], а также выделение гормонов из гипоталамуса, гипофиза и желез-мишеней [6]. По нашему мнению, ограниченное питание увеличивает продолжительность жизни у крыс и мышей в основном за счет снижения «износа» НЭС и контролируемых ею органов и тканей.

J. Meites

ROLE OF THE NEUROENDOCRINE SYSTEM IN AGING PROCESSES

The study involves 3 aspects of neuroendocrine control over the organism functions in aging: the decline in reproductive functions, the reduction of growth hormone secretion and the decrease in thymic functional activity and the altered relationship between neuroendocrine and immune systems. The role that an age-related decrease in dopamine and noradrenaline production by hypothalamic neurones plays in the above age changes in neuroendocrine control has been traced. The age-related decrease in functions of hypothalamic catecholaminergic neurones is apparently caused by the damaging effect of hormones (prolactin, glucocorticoids and, especially, estrogen), free radicals and toxins, both of the endogenous and exogenous origin. The restrained nutrition increases lifespan of the experimental animal owing to reduced «wear out» of the neuroendocrine system and organs and tissues that are controlled by this system.

Department of Physiology, Michigan State University,
East Lansing, Michigan, USA

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aschheim P. Aging in the hypothalamic-hypophyseal ovarian axis in the rat // *Hypothalamus, Pituitary and Aging*.— Springfield: Ch. C. Thomas, 1976.— P. 376—418.
2. Besedovsky H. O., Del Rey A., Sorkin E. et al. The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons // *Science*.— 1983.— 221.— P. 564—566.
3. Blalock J. E., Harbour-McMenamin D., Smith E. Peptide hormones shared by the neuroendocrine and immunologic systems // *J. Immunol.*— 1985.— 135.— P. 858S—861S.
4. Brawer J. J., Naftolin F., Martin J., Sonnenschein C. Effects of a single injection of estradiol valerate on the hypothalamic arcuate nucleus and on reproductive function in the female rat // *Endocrinology*.— 1978.— 103.— P. 501—512.
5. Brown-Sequard C. E. Des effets produits chez l'homme par des injections sous-cutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien // *C. r. Seances Soc. Biol.*— 1889.— Ser. 9.— 1.— P. 415—419.
6. Campbell G. A., Kurcz M., Marshall S., Meites J. Effects of starvation on serum levels of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, thyrotropin, growth hormone, and prolactin; response to L—releasing hormone and thyrotropin releasing hormone // *Endocrinology*.— 1977.— 100.— P. 580—587.

7. Clemens J. A., Amenomori Y., Jeon, hormones, and drugs on ov Biol. and Med.— 1969.— 182.— P.
8. Comsa J., Leonhardt H., Wekerle Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.
9. Davison A. N. Functional morphology // *Modifications of Cell Aging*.— Berlin: Springer Verlag.
10. Dilman V. M. The hypothalamic Hypothalamus, Pituitary and Aging.
11. Everitt A. V. Hormonal basis of lation of Neuroendocrine Aging.—
12. Fabris N., Piantanelli L. Thymus aging // *Endocrine and Neuroendocrine*, 1982.— P. 167—184.
13. Finch C. E., Felicio L. S., Mobbs on neuroendocrine aging process P. 467—497.
14. Finkelstein J., Roffwarg H., Bogue hour spontaneous secretion of growth hormone // *Endocrinology*, 1972.— 35.— P. 665—670.
15. Florini J., Prinz P., Vitiello M., et al. old men: relationship to peak age // *Endocrinology*, 1985.— 40.— P. 2—7.
16. Frolkis V. V. The hypothalamic aging.— Springfield: Ch. C. Thomas.
17. Goldstein A. L., Low T. L. K., et al. other hormones of the thymus P. 369—415.
18. Harman S. M., Talbert G. B. Aging.— New York: Van Nostrand.
19. Hayflick L. Theories of biological aging P. 159.
20. Hornykiewicz O. Neurotransmitter cation of Cell to Cell Signals. Springer Verlag, 1986.— P. 169—
21. Jankovic B. D., Isakovic K. Neuro of brain lesions on antibody production in the rat // *Int. Arch. Allergy*.—
22. Kelley K. W., Brief S., Westall reverse thymic aging in rats // *Endocrinology*, 1987.— 5667.
23. Korenchevsky V. Physiological aging.
24. Landfield P. W., Waymire J. L. quantitative correlations // *Science*.
25. Martin J. B. Brain regulation of endocrinology.— New York: Raven Press.
26. Masoro E. J. Nutrition as a modulator of aging // *Endocrinology*, 1978.— 103.— P. 98—101.
27. Matsumoto A., Arai Y. Synaptic transmission and Neurohormonal Mechanisms.—
28. Meites J. Control of prolactin release by Active Peptides.— Amsterdam: Elsevier.
29. Meites J. Changes in neuroendocrine aging // *Neuroendocrinology*.—
30. Meites J. Neuroendocrine basis of aging.— Basel: Karger, 1988.—
31. Meites J., Goya R., Takahashi S. processes // *Exp. Gerontol.*— 1987.— 22.— P. 1—10.
32. Meites J., Hopkins T. F., Deubert J. // *Fed. Proc.*— 1982.— 21.—
33. Morimoto N., Kawakami F., Morimoto N. releasing factor, and somatostatin // *Endocrinology*, 1988.— 47.— P. 459—464.
34. Orgel L. The maintenance of life // *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*— 1980.— 77.— P. 1—10.
35. Peng M. T. Changes in hormone levels during aging // *Neuroendocrinology of Aging*.—
36. Post K. D., Jackson J. M. D., et al. num press. 1980.
37. Sarkar D. K., Gottschall P. E., et al. rons is associated with development.— 1982.— 218.— P. 684—686.
38. Sarkar D. K., Gottschall P. E., et al.

7. Clemens J. A., Amenomori Y., Jenkins T., Meites J. Effects of hypothalamic stimulation, hormones, and drugs on ovarian function in old female rats // *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*—1969.—182.—P. 561—563.
8. Comsa J., Leonhardt H., Wekerle H. Hormonal coordination of the immune response // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*—1982.—92.—P. 115—191.
9. Davison A. N. Functional morphology of neurons during normal and pathological aging // *Modifications of Cell to Cell Signals during Normal and Pathological Aging*.—Berlin: Springer Verlag, 1987.—P. 1—16.
10. Dilman V. M. The hypothalamic control of aging and age-associated pathology // *Hypothalamus, Pituitary and Aging*.—Springfield: Ch. C. Thomas, 1976.—P. 634—667.
11. Everitt A. V. Hormonal basis of aging: anti-aging action of hypophysectomy // *Regulation of Neuroendocrine Aging*.—Basel: Karger, 1988.—P. 51—60.
12. Fabris N., Piantanelli L. Thymus-neuroendocrine interactions during development and aging // *Endocrine and Neuroendocrine Mechanisms of Aging*.—Boca Raton: CRC Press, 1982.—P. 167—184.
13. Finch C. E., Felicio L. S., Mobbs C. V., Nelson J. F. Ovarian and steroidal influence on neuroendocrine aging processes in female rodents // *Endocrine Rev.*—1984.—5.—P. 467—497.
14. Finkelstein J., Roffwarg H., Boyar R. et al. Age-related changes in the twenty-four hour spontaneous secretion of growth hormone // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* 1972.—35.—P. 665—670.
15. Florini J., Prinz P., Vitiello M., Hintz R. Somatomedin-C levels in healthy young and old men: relationship to peak and 24-hour integrated levels of GH // *J. Gerontol.*—1985.—40.—P. 2—7.
16. Frolkis V. V. The hypothalamic mechanisms of aging // *Hypothalamus, Pituitary and Aging*.—Springfield: Ch. C. Thomas, 1976.—P. 614—633.
17. Goldstein A. L., Low T. L. K., Thruman G. B. et al. Current status of thymosin and other hormones of the thymus gland // *Rec. Prog. Hormone Res.*—1981.—37.—P. 369—415.
18. Harman S. M., Talbert G. B. Reproductive aging // *Handbook of the Biology of Aging*.—New York: Van Nostrand Reinhold, 1985.—P. 457—510.
19. Hayflick L. Theories of biological aging // *Exp. Gerontol.*—1985.—20.—P. 145—159.
20. Hornykiewicz O. Neurotransmitter changes in human brain during aging // *Modification of Cell to Cell Signals during Normal and Pathological Aging*.—Berlin: Springer Verlag, 1986.—P. 169—182.
21. Jankovic B. D., Isakovic K. Neuroendocrine correlates of immune response. I. Effects of brain lesions on antibody production, Arthus reactivity and delayed hypersensitivity in the rat // *Int. Arch. Allergy*.—1973.—45.—P. 360—372.
22. Kelley K. W., Brief S., Westley H. J. et al. GH₃ pituitary adenoma cells can reverse thymic aging in rats // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1986.—83.—P. 5666—5667.
23. Korenchevsky V. Physiological and pathological aging. —Basel: Karger, 1961.—257 p.
24. Landfield P. W., Waymire J. L., Lynch C. Hippocampal aging and adrenocorticoids: quantitative correlations // *Science*.—1978.—202.—P. 1098—1102.
25. Martin J. B. Brain regulation of growth hormone secretion // *Frontiers in Neuroendocrinology*.—New York: Raven press, 1976.—Vol. 4.—P. 129—168.
26. Masoro E. J. Nutrition as a modulator of the aging process // *Physiologist*.—1984.—27.—P. 98—101.
27. Matsumoto A., Arai Y. Synaptic changes in the hypothalamus of old rats // *Integrative Neurohormonal Mechanisms*.—Amsterdam: Elsevier, 1983.—P. 401—407.
28. Meites J. Control of prolactin secretion // *Growth Hormone and Other Biologically Active Peptides*.—Amsterdam: Excerpta Medica, 1980.—P. 258—266.
29. Meites J. Changes in neuroendocrine control of anterior pituitary function during aging // *Neuroendocrinology*.—1982.—34.—P. 151—156.
30. Meites J. Neuroendocrine basis of aging in the rat // *Regulation of Neuroendocrine Aging*.—Basel: Karger, 1988.—P. 37—50.
31. Meites J., Goya R., Takahashi S. Why the neuroendocrine system is important in aging processes // *Exp. Gerontol.*—1987.—22.—P. 1—15.
32. Meites J., Hopkins T. F., Deuben R. Growth hormone production by rat pituitary in vitro // *Fed. Proc.*—1962.—21.—P. 196.
33. Morimoto N., Kawakami F., Makino S. et al. Age-related changes in growth-hormone releasing factor and somatostatin in the rat hypothalamus // *Neuroendocrinology*.—1988.—47.—P. 459—464.
34. Orgel L. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1963.—49.—P. 517—521.
35. Peng M. T. Changes in hormone uptake and receptors in the hypothalamus during aging // *Neuroendocrinology of Aging*.—New York: Plenum press, 1983.—P. 61—72.
36. Post K. D., Jackson J. M. D., Reichlin S. The pituitary adenoma.—New York: Plenum press, 1980.
37. Sarkar D. K., Gottschall P. E., Meites J. Damage to hypothalamic dopaminergic neurons is associated with development of prolactin-secreting pituitary tumors // *Science*.—1982.—218.—P. 684—686.
38. Sarkar D. K., Gottschall P. E., Meites J. Decline of tuberoinfundibular dopaminergic

- function resulting from chronic hyperprolactinemia in rats // *Endocrinology*.— 1984.— 115.— P. 1269—1274.
39. Shock N. System integration // *Handbook of the Biology of Aging*.— New York: Van Nostrand Reinhold, 1977.— P. 639—665.
 40. Simpkins J. W. Regional changes in monoamine metabolism in the aging constant estrous rat // *Neurobiology of Aging*.— 1984.— 4.— P. 3309—3314.
 41. Sonntag W. E., Meites J. Decline in growth hormone secretion in aging animals and man // *Regulation of Neuroendocrine Aging*.— Basel: Karger, 1988.— P. 111—124.
 42. Sonntag W. E., Steger R. W., Forman L. J., Meites J. Decreased pulsatile release of growth hormone in old male rats // *Endocrinology*.— 1980.— 107.— P. 1875—1879.
 43. Strehler B. L. Time, Cells and Aging.— New York: Acad. press.— 1977.— P. 5—30.
 44. Takahashi S., Gottschall P., Quigley K. et al. Growth hormone secretory patterns in young, middle-aged, and old female rats // *Neuroendocrinology*.— 1987.— 46.— P. 137—142.
 45. Takahashi S., Meites J. GH binding to liver in young and old female rats: relation to somatomedin-C secretion // *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*— 1987.— 186.— P. 229—233.
 46. Verzar F. Anterior pituitary function in age // Berkeley, Calif.: U. of Calif. press, 1966.— Vol. 2.— 310 p.
 47. Welsch C. W., Aylsworth C. F. Relation of the neuroendocrine system to the development of mammary tumors in rats during aging // *Neuroendocrinology of Aging*.— New York: Plenum press, 1983.— P. 332—352.
 48. Williams J., Deerfield K. DNA damage and repair // *Handbook of Biochemistry in Aging*.— Boca Raton: CRC press, 1981.— P. 25—48.
 49. Wise P. M. Aging of the female reproductive system // *Rev. Biol. Res. Aging*.— 1983.— 1.— P. 195—222.
 50. Wurtman R. J., Wurtman J. J. Nutrition and the brain.— New York: Raven press.— 1983.— Vol. 2.— P. 177—181.

Отдел физиологии Мичиган. ун-та, США

Материал поступил
в редакцию 30.02.90

УДК 612.433.451.05:612.67

Н. С. Верхратский, С. О. Диденко, Л. И. Харази

Регуляция инкреции кортиколиберина и кортикотропина в старости

Гипоталамус, обладая способностью трансформировать информацию нервного импульса в гуморальный сигнал, обеспечивает реакцию эндокринной системы на изменения внешней среды, чем объясняется его роль в формировании приспособительных реакций организма. Многие исследователи считают, что возрастные изменения в гипоталамусе занимают одно из центральных мест в механизмах старения [3, 5, 8]. При старении неравномерно изменяется электровозбудимость различных гипоталамических структур, повышается их чувствительность к гуморальным факторам. Эти сдвиги приводят к нарушению способности гипоталамуса контролировать адаптивные реакции организма [6]. Важную роль в формировании приспособительных реакций играет система гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников. Прямые связи в этой системе осуществляются кортиколиберином (или КРФ) и кортикотропином (или АКТГ). В литературе ограничено число данных об изменении секреции КРФ с возрастом. Так, Ставицкая [4], используя в качестве тест-объекта гипофиз 2-месячных крыс, показала, что наибольшая КРФ-активность экстрактов гипоталамуса наблюдалась у 3-месячных крыс, значительно сниженная — у старых. Аналогичные данные, полученные также с помощью биологического метода, представлены Tang и Phillips [9]. Эти авторы отмечают, что у старых крыс базальный уровень АКТГ повышается. Разработанный в последние годы радиоиммунологический метод определения КРФ

© Н. С. ВЕРХРАТСКИЙ, С. О. ДИДЕНКО, Л. И. ХАРАЗИ, 1990.

позволяет получить более кортиколибериноцитов в ст

В нашей статье представ функционального состояни муса и АКТГ-продуцирую торных воздействий.

Методика

Опыты проведены на взрослых (ционально-боловой стресс (ЭБС) вой [1]. Через 5 мин после пре тировали и собирали кровь. Б 5 мин при температуре —20 °С. 2 мм, нейро- и аденогипофиз раз центрифугировали и в надосадо

Инкубацию тканей гипотал тав в ммоль/л: NaCl — 126, KCl CaCl₂ — 1,45, глюкозы — 200 мг, газовой смеси (95 % O₂ и 5 % и продолжали инкубацию в те соответствующие гормоны. Сти рез нихромовые электроды пря продолжительность серии импу. Стимуляцию инкубируемого гип концентрации 20 фмоль/мл. Угн вызывали инкубацией их с декс 15 мин.

Определение КРФ произво ответствии с протоколом фирм го набора АСТНК-PR (фирма кортикостерона определяли в (при 105 000 г в течение 60 ми фере, содержащем (ммоль/л): 5, рН 7,4. Аликвоты цитозоля и (удельная активность 4,03 ТБк 20 ч при 4 °С. Для определени вали пробы с 500-кратным избы ции свободный гормон осажда страна, суспендированных в т 2 500 мин⁻¹. В супернатанте по чике МАРК-III. Белок определ значений показателей определя

Результаты и их обсужден

При старении существенн ванных объектах (табл. рых крыс в 4,9 раза ниже за, в гипофизе — в 11,8 р шение уровня КРФ у жи старых крыс относительно взрослых (см. табл. 1), сти высокой реактивно Однако по абсолютным много ниже, чем у взрос ции и синтеза КРФ в стар

Базальная концентра статистически достоверно гипофиза уровень АКТГ их возрастных групп. Ч