

Изменения действия гормонов и нейромедиаторов при старении

Важнейшим направлением в изучении особенностей действия гормонов и медиаторов при старении, получившим особое развитие в последнее десятилетие, явилось исследование возрастных изменений рецепторных систем клеток [10, 26, 33].

Нами был составлен каталог различных типов изменений рецепторов при старении [18, 47]. В соответствии с этими исследованиями было проанализировано около 200 различных рецепторных систем в возрастном аспекте. В целом, приблизительно в 50 % случаев, происходит снижение числа рецепторов с возрастом, в 35 % — число рецепторов с возрастом не изменяется, в 10 % — отмечается повышение числа рецепторов и в 5 % — происходят изменения аффинитета (обычно снижающегося с возрастом). В некоторых исследованиях авторы выделяют эту последнюю категорию с тем, чтобы дифференцировать возрастное снижение аффинитета к агонистам от его снижения к антагонистам [13, 32, 49]. Данные, приведенные в этих публикациях, были подтверждены данными, полученными и другими авторами, хотя их оценка является спорной. Причины возможных расхождений обсуждались нами раньше [47]. В итоге, путь к унификации экспериментальных данных — стандартизация моделей и методов.

В то же время существует единое мнение у исследователей [18, 47] относительно возрастного снижения числа рецепторов, по крайней мере, в следующих отделах головного мозга и других органов: в стриатуме различных видов (дофаминовые рецепторы), матке грызунов (рецепторы к эстрогенам), некоторых отделах мозга крысы (β -адренергические, эстрогеновые и глюкокортикоидные рецепторы), простате крысы (андрогеновые рецепторы), фибробластах человека (глюкокортикоидные рецепторы) при старении.

Причинно-следственные связи между числом рецепторов и ослаблением ответных реакций, несомненно, существуют. Однако сами по себе эти корреляции не устанавливают причинности, и уменьшение числа рецепторов не обязательно ответственно за ослабление ответных реакций. Кроме того, среди различных коллективов исследователей нет единого мнения о числе рецепторов и (или) значимости его уменьшения в некоторых случаях. Вероятно, наибольшее совпадение точек зрения по этому вопросу (возможной причине утраты эффекторной реакции при старении), существует относительно дофаминовых рецепторов — ротационный, или стереотипный характер активности аденилатциклазы у различных видов; β -адренергических рецепторов — изменение активности аденилатциклазы в коре мозжечка крысы и эстрогеновых рецепторов — энергетический обмен и клеточная пролиферация в матке грызунов [46]. Однако несмотря на некоторые разногласия, независимо в различных лабораториях получены совпадающие данные относительно глюкокортикоидных рецепторов — синтеза РНК в печени крысы и инсулиновых рецепторов — окисления глюкозы в фибробластах кожи человека. Другие рецепторные системы так же были проанализированы в отдельных лабораториях, но полученные данные нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Возможные причинные связи между возрастными изменениями пострецепторных реакций и изменениями функций еще более противоречивы. Имеются данные лишь о нескольких таких случаях и лишь из отдельных лабораторий. Необходима значительная работа для подтверждения этих наблюдений. Но даже из ограниченного числа суще-

ствующих исследований м. Например, возрастные изменения приводят к изменению ответа В качестве других примеров аденилатциклазы в лимфоцитах регуляции транспортной с

Еще более распространены способности к мобилизации кальциевых и нейромедиаторов, если способность к мобилизации кальция в старые клетки стимуляции секреторных клеток околоушных желез сокращения миокарда [16] гистамина тучными клетками энергетической стимуляцией регуляции моторной функции пяти системах не показаны рецепторов *per se* и ослаблено установлено ослабление ка

В нашей лаборатории изменений на рецепторном уровне нас интересуют в связи с околоушной железой. В первом случае обнаружено, что кальций, что приводит к регуляции энергетического обмена, наблюдается уменьшения числа аденилатциклазы, но за снижение дофамина возможно, аденилатциклазы

Возрастные изменения околоушной железы и млекопитающих представляют изменения адренергического к биологических процессов и система опосредует активацию аденилатциклазы, активацию пострецепторных белков, таких как опосредованные α -адренергические рецепторы не вовлечены. Ион обмена фосфолипидов электролитной, но не белки

Специфическая природа адренергических рецепторов интенсивно изучается. Основная звенья сопряжения фосфолипидов, а также последующие гораздо меньше данных с рецепторы опосредуют фи

В нашей лаборатории α -адренергических рецепторов, следующим за активацией обновления фосфолипидов K^+ из клеточных скопления 12- и 24-месячных крыс 3-месячными животными (—)-адреналиновая стимуляция рецепторами, изменений этой ответной реакции рецептора. Однако, как п

ствующих исследований можно получить некоторые общие модели. Например, возрастные изменения в клеточной мембране могут приводить к изменению ответных реакций на гормоны и нейромедиаторы. В качестве других примеров можно привести нарушение сопряжения аденилатциклазы в лимфоцитах человека при старении и ослабление регуляции транспортной системы глюкозы в адипоцитах старых крыс.

Еще более распространенным феноменом является изменение способности к мобилизации кальция старыми клетками. Многие гормональные и нейромедиаторные системы могут быть существенно «омоложены», если способствовать проникновению достаточного количества кальция в старые клетки. Это можно осуществить α -адренергической стимуляцией секреции электролитов и окислением глюкозы в клетках околоушных желез [14, 21], β -адренергической стимуляцией сокращения миокарда [16], стимуляцией веществом 48/80 выделения гистамина тучными клетками [34], α -адренергической и серотонин-энергической стимуляцией сокращения аорты [6] и холинергической регуляцией моторной функции [36]. В итоге, на вышеперечисленных пяти системах не показана причинная смесь между снижением числа рецепторов *per se* и ослаблением ответных реакций, однако при этом установлено ослабление кальциевого тока [45, 46].

В нашей лаборатории мы занимаемся изучением возрастных изменений на рецепторном и пострецепторном уровнях. В настоящее время нас интересуют в основном вопросы α -адренергической регуляции околоушной железы и дофаминергической регуляции стриатума. В первом случае обнаружена ослабленная способность мобилизовывать кальций, что приводит к снижению секреторной функции и регуляции энергетического метаболизма [14, 21]. С возрастом не наблюдается уменьшения числа рецепторов. Во втором случае установлена потеря рецепторов, что, по крайней мере частично, ответственно за снижение дофаминергического контроля моторной функции и, возможно, аденилатциклазной активности [22, 23].

Возрастные изменения альфа-адренергических ответных реакций околоушной железы и мобилизация кальция. Околоушные железы млекопитающих представляют удобные модельные системы для изучения адренергического контроля определенных биохимических и физиологических процессов при экзокринной секреции. β -адренергическая система опосредует активацию рецепторов, стимуляцию аденилатциклазы, активацию протеинкиназы и последующее выделение секреторных белков, таких как амилаза [2, 5]. Наоборот, в процессы, опосредованные α -адренергическими рецепторами, циклические нуклеотиды не вовлечены. Предполагают, что они участвуют в стимуляции обмена фосфолипидов и мобилизации кальция перед стимуляцией электролитной, но не белковой, секреции [5].

Специфическая природа механизма трансдукции, связывающих адренергические рецепторы с внутриклеточными сигналами, весьма интенсивно изучается. Получена обширная информация, описывающая звенья сопряжения β -адренергических рецепторов с аденилатциклазой, а также последующие внутриклеточные реакции [43]. Однако гораздо меньше данных о том, как активированные α -адренергические рецепторы опосредуют физиологические реакции.

В нашей лаборатории мы показали, что выделение K^+ посредством α -адренергических механизмов может быть модулировано на этапе, следующим за активацией рецептора и предшествующим мобилизации обновления фосфолипида. Адреналиновая стимуляция выделения K^+ из клеточных скоплений околоушной железы, полученных от 12- и 24-месячных крыс, значительно снижена по сравнению с 3-месячными животными [21]. Поскольку нами ранее установлено, что (—)-адреналиновая стимуляция выделения K^+ опосредована α -адренергическими рецепторами, то возможное объяснение возрастных изменений этой ответной реакции локализовано на уровне изменений рецептора. Однако, как показали некоторые авторы [21], концентрация

α -адренергических рецепторов клеток околоушных желез, определяемых ^3H -празозинспецифическим связыванием, фактически повышается после 3-месячного возраста. Такое повышение может быть компенсировано небольшим снижением их аффинитета. Однако способность агониста адреналина замещать ^3H -празозин — α -адренергический антагонист — была сравнимой во всех исследуемых возрастных группах. Показано, что распределение α_1 - и α_2 -адренергических рецепторов не изменялось с возрастом [21]. Таким образом, изменения α -адренергического рецептора, достаточные для объяснения возрастных различий выделения K^+ , не могли быть продемонстрированы.

Поэтому мы решили изучить роль двух звеньев механизма регуляции, которые, по мнению некоторых исследователей [5, 58], являются пострецепторными в отношении α -адренергических рецепторов, и которые могут быть промежуточными этапами в секреции жидкости и электролита из ацинарных клеток околоушной железы крысы. Эти два звена представляют собой образование инозитолтрифосфата и мобилизацию Ca^{2+} из внутриклеточных депо. В целом, α -адренергическая стимуляция обновления фосфолипида рассматривается как Ca^{2+} -независимый процесс, протекающий до этапа мобилизации Ca^{2+} [35]. Однако связь между обновлением фосфолипидов и выбросом Ca^{2+} на ранних этапах до сих пор детально не изучалась.

Наши эксперименты показали, что через 1 мин после добавления (—)-адреналина можно обнаружить достоверное увеличение удельной радиоактивности ^{32}P -фосфатидиловой кислоты, но не фосфатидилинозитола [56], что согласуется со следующим механизмом: активация рецептора стимулирует распад фосфатидилинозитола мембраны и его превращение в диацилглицерол. Диацилглицерол затем фосфорилируется в АТФ (прединкубация с ^{32}P , таким образом, дает радио-меченный продукт) в фосфатидиловую кислоту. Она, в свою очередь, конъюгирует с инозитолом и образует фосфатидилинозитол [40]. Относительно недавно (о чем упоминалось выше) показано, что инозитолтрифосфат (один из продуктов метаболизма в этой последовательно идущей реакции) является фактически «вторичным мессенджером» для передачи α -адренергического сигнала [53]. Никаких достоверных возрастных изменений адреналинстимулированного образования инозитолтрифосфата не обнаружено в скоплении клеток околоушной железы [20].

Высказано предположение [31], что ускоренное обновление фосфолипидов, вероятно, связано с мобилизацией Ca^{2+} в клетках околоушной железы. Группа Putney предполагает, что фосфатидиловая кислота, по-видимому, функционирует как ионофор для эндогенного Ca^{2+} в паротидных клетках [40, 41, 58]. Хотя роль Ca^{2+} в α -адренергической секреции не изучена до конца, ранние работы Sellinger и соавт. [51] показали, что для адренергически стимулированного выделения K^+ из паротидных клеток крысы требуется внеклеточный Ca^{2+} . Позже Petersen и Pedersen [37] установили наличие гиперполяризации мембраны в паротидных ацинарных клетках крысы при использовании ^{86}Rb в качестве чувствительного показателя выделения K^+ . На раннем кратковременном этапе выделения K^+ , продолжающемся 1–3 мин, не требуется внеклеточного Ca^{2+} , в то время как более поздний этап выделения K^+ зависит от мобилизации внутриклеточных запасов Ca^{2+} . В работах, проанализированных здесь, определяли K^+ , а не ^{86}Rb , и поэтому получен суммарный результат кратковременного и длительного этапов [39].

Выброс $^{45}\text{Ca}^{2+}$ из паротидных клеток крысы после (—)-адреналиновой стимуляции целесообразно использовать как достаточно чувствительный показатель клеточной мобилизации Ca^{2+} [4]. Максимальное выделение происходит в пределах 1–2 мин после воздействия агонистом. В наших исследованиях [21] наблюдалось значительное снижение (—)-норадреналинстимулированного выброса $^{45}\text{Ca}^{2+}$ из паротидных ацинарных клеток 24-месячных крыс по сравнению с

таковым у 3-месячных. В Ca^{2+} в паротидных клетках (—)-адреналина, сравнимым K^+ и обновления фосфолипидов.

Поскольку предполагается, что выброс $^{45}\text{Ca}^{2+}$ из паротидных клеток крысы связан с мобилизацией Ca^{2+} из депо, можно предложить гипотезу, что выброс $^{45}\text{Ca}^{2+}$ наступает в результате мобилизации Ca^{2+} с помощью не- α -адренергического агониста ионофора Ca^{2+} —А-23187). Клетки из околоушных желез крысы при наличии А-23187. Одновременно с этим наблюдается деление K^+ из клеток 24-месячных [21].

Последующие исследования первых, данный возраст стимулируют окисление ионофора А-23187; во-вторых, стимуляция выделения K^+ — сдвигается теми же калыбры, — наблюдается в паротидных клетках.

Наконец, мы наблюдаем скопления паротидных клеток при преобразования сигнала, трифосфата или пулами.

Возрастные изменения рецепторов стриатума. В рении происходит уменьшение количества видов животных, как показано, является, снижение опосредуемых химических реакций [11, 42], но, активности аденилатциклазы.

В большинстве исследований рецепторов стриатума аффинитета или константы связывания числа рецепторов (фармакологической специфичности) D_1 , D_2 , D_3 и т. д. [7, 50] звали дофаминергическим агонистом аминокислоты (АДТН). Специфическое связывание такламомом или галопротекторами фракциями стриатума крысы в возрасте 3–25 мес [22, 23] лигандов уменьшается с возрастом от 80 до 100 фмоль/мг. В отношении с 3–6 мес. Одних мест для АДТН са животных имеется на 10% антагонистов. До сих пор не известно, является ли АДТН презинергическим и отражает ли эта связь D_2 -рецепторов [7, 25]. Ридола показывают, что рецепторы опосредуют развитие более избирательного развития, позволит более точно вы-

таковым у 3-месячных. Возрастное нарушение системы мобилизации Ca^{2+} в паротидных клетках происходит в диапазоне концентраций $(-)$ -адреналина, сравнимом с наблюдаемым при изменениях выброса K^+ и обновления фосфолипидов.

Поскольку предполагают, что быстрый выброс $^{45}\text{Ca}^{2+}$ из паротидных клеток крысы связан с кратковременной фазой выделения K^+ [4], можно предложить гипотезу, согласно которой возрастное снижение выброса $^{45}\text{Ca}^{2+}$ наступает в результате недостаточности связывания α -адренергического агониста. При прямой оценке способности клеток различных старых животных выделять K^+ в условиях мобилизации Ca^{2+} с помощью не- α -адренергического механизма (т. е. применения ионофора Ca^{2+} —А-23187) обнаружена аналогичная ответная реакция. Клетки из околоушных желез 3- и 24-месячных крыс, выделяли K^+ при наличии А-23187. Однако при использовании $(-)$ -адреналина выделение K^+ из клеток 24-месячных крыс было существенно сниженным [21].

Последующие исследования прояснили два важных момента: во-первых, данный возрастной α -адренергический дефицит способности стимулировать окисление глюкозы можно нормализовать применением ионофора А-23187; во-вторых, недостаточность холинергической стимуляции выделения K^+ —процесса, который, как предполагают, опосредуется теми же кальциевыми каналами, что и α -адренергический путь,—наблюдается в паротидных клетках старых животных [3].

Наконец, мы наблюдали возрастное снижение способности инозитолтрифосфата вызывать прямую стимуляцию выброса кальция из скоплений паротидных клеток крысы [20]. Таким образом, нарушения преобразования сигнала, по-видимому, связаны с действием инозитолтрифосфата или пулами мобилизуемого кальция.

Возрастные изменения дофаминергических ответных реакций и рецепторов стриатума. В настоящее время общепризнано, что при старении происходит уменьшение числа рецепторов в стриатуме у различных видов животных, включая человека. Такая потеря рецепторов, как показано, является, по крайней мере частично, ответственной за снижение опосредуемых дофамином отдельных стереотипных поведенческих реакций [11, 42], выделения нейромедиаторов [55] и, возможно, активности аденилатциклазы [38, 57] при старении.

В большинстве исследований возрастных изменений дофаминовых рецепторов стриатума не установлено каких-либо изменений аффинитета или константы диссоциации (K_d). Отмечалось лишь снижение числа рецепторов (B_{max}) с возрастом. При попытке выяснения фармакологической специфичности типов рецептора (обозначенных D_1 , D_2 , D_3 и т. д. [7, 50]), уменьшающихся при старении, мы использовали дофаминергические антагонисты гало- и спироперидол, а также агонист аминокс-6, 7-дигидрокси-1, 2, 3, 4-тетрагидронафтален (АДТН). Специфическое связывание (замещаемое 10^{-5} моль/л $(+)$ бутакламолом или галоперидолом) этих лигандов с мембранными фракциями стриатума изучали у самцов крыс линии Вистар в возрасте 3—25 мес [22, 23, 27, 28]. Число связывающих мест для всех лигандов уменьшается с возрастом. Абсолютное снижение составляет от 80 до 100 фмоль/мг белка у 22—25-месячных животных по сравнению с 3—6 мес. Однако относительное снижение числа связывающих мест для АДТН самое высокое (около 40 %), так как у молодых животных имеется на 10—20 % меньше участков для АДТН, чем для антагонистов. До сих пор остается не совсем ясным вопрос о том, связывается ли АДТН прежде всего с рецептором D_3 или с другим типом и отражает ли эта связь непосредственно форму агониста D_1 - или D_2 -рецепторов [7, 25]. Наши исследования с применением спиро-перидола показывают, что по крайней мере D_2 - и, возможно, D_1 -рецепторы опосредуют развитие возрастных изменений [23]. Однако создание более избирательных лигандов для различных типов рецепторов позволит более точно выяснить причину этих изменений.

Дальнейшее подтверждение возрастного снижения числа связывающих мест для спироперидола получено в других лабораториях. В работах группы Макман [54] указывается на то, что число дофаминовых рецепторов, определяемое ^3H -спироперидолспецифическим связыванием, снижается в стриатуме, фронтальной коре и передней лимбической коре по мере увеличения возраста кроликов от 5 до 65 мес. Относительное уменьшение числа рецепторов составляло около 30 %, 30 % и 20 % соответственно для этих трех областей мозга. Аффинитет рецепторов при этом оставался постоянным в пределах данной области. При определении связывания с помощью ^3H -АДТН возрастное снижение числа рецепторов в стриатуме оказалось на 50 % больше. У молодых кроликов обнаружено в 3 раза больше связывающих мест для спироперидола, чем для АДТН [54]. Более того, снижение числа участков связывания для АДТН при старении происходит параллельно снижению дофаминстимулированной аденилатциклазы стриатума, которая рассматривается как постсинаптическая [29].

Аналогичные данные получены Severson и Finch [52] в стриатуме мышей линии C57BL/6, хвостом ядре, черной субстанции, скорлупе, добавочном ядре препарата мозга человека при аутопсии. У мышей число ^3H -спироперидолспецифических связывающих мест прогрессивно уменьшается приблизительно на 50 % за период между 8- и 28-месячным возрастом, в то время как их аффинитет остается неизменным. Число ^3H -спироперидолсвязывающих мест также уменьшается приблизительно на 35 % в гипоталамусе за тот же возрастной период, хотя в обонятельных луковицах не отмечается каких-либо изменений. В данном возрастном диапазоне число АДТН-связывающих мест снижается приблизительно вдвое по сравнению с таковым для спироперидола. Достоверное возрастное уменьшение числа связывающих мест для АДТН и спироперидола наблюдается также в хвостом ядре и черной субстанции у человека. Никаких возрастных различий их аффинитета не отмечали ни в одной из областей мозга человека.

Мето и соавт. [30] установили уменьшение на 40 % числа связывающих мест для спироперидола в стриатуме старых крыс. Кроме того, они также не отметили каких-либо возрастных изменений их аффинитета. Аналогичные данные получены другими авторами [1, 12, 19]. Первоначально предполагали, что снижение числа дофаминовых рецепторов в стриатуме при старении, возможно, отражает потерю нейронов, на которых они локализованы. Severson и Finch [52] получили данные, свидетельствующие о снижении холинацетилтрансферазной активности в этой области мозга, что указывает на возможную потерю нейронов. Позже эти исследователи отмечали, что активность дофаминчувствительной аденилатциклазы в стриатуме существенно уменьшается к 120-месячному возрасту у крыс, т. е. к возрасту, когда реакция гиперчувствительности при хроническом применении галоперидола у мышей не изменяется. Последующее ослабление гиперчувствительности может наступать в результате потери различных нейронов в стриатуме. Невозможность объяснить генерализованную потерю нейронов снижение числа рецепторов в стриатуме также подтверждают данные по определению концентраций дофамина и норадреналина, холинацетилазной активности и ^3H -хинуклидинбензилатсвязывания [29] при изучении стриатума передней лимбической коры и фронтальной коры.

Большое внимание уделено изучению способности регуляции дофаминрецепторных реакций в ответ на различные воздействия. Randall и соавт. [42] приводят наблюдения, свидетельствующие о том, что старые мыши линии C57BL/6 не способны синтезировать дофаминовые рецепторы стриатума после хронического применения галоперидола, даже несмотря на то, что у молодых крыс число рецепторов увеличивалось на 25—30 %. В нашем эксперименте, чтобы вызвать денервацию у крыс линии Вистар, применялся 6-гидроксидо-

фамин. При этом не обнаружено способности животных к адаптации [23]. У зрелых и старых животных число рецепторов снижается, значения всегда на 40 % ниже, что различия вызваны типом воздействия. По сообщению других авторов, может быть более эффективным гиперчувствительности. выражаемое воздействием дофаминовых рецепторов стриатума. Данное в нашей лаборатории исследование N-этоксика показало снижение ингибирования в стриатуме *in vivo* коллоидного воздействия рецепторов может в условиях.

Нами изучалось влияние на число дофаминовых рецепторов, получающих пищу с помощью ^3H -АДТН- в возрасте 24 мес старых животных, получающих стимулировать рост дофаминергии пролактина [27] ротационных поведенческих реакций, дофаминергии к различным функциям возрастных функций.

Изменения механизма действия происходят в результате, по-видимому, реакций на вводимые вещества, в основном, к снижению распространенности нарушения регуляции в различных системах, кальция в старых клетках.

Развитие других функций можно задержать или изменить в ответ на различия прогресса в этой области, низов действия гормонов, левая возрастная норма.

G. S. Roth

CHANGES IN HORMONE

The paper is concerned with changes in neurotransmitters and aging. The heterogenous populations of tissues in described. Most

¹ Автор выражает благодарность за проведенные им исследования Вульфман за работу по

Физиол. журн., 1990, т. 1

фамин. При этом не обнаружено возрастных различий относительной способности животных к развитию рецепторной гиперчувствительности [23]. У зрелых и старых крыс отмечалось увеличение относительного числа рецепторов приблизительно на 50 %, хотя их абсолютные значения всегда на 40 % ниже в группе старых животных. Предполагают, что различия между этими двумя сериями экспериментов вызваны типом воздействия, применяемого для развития гиперчувствительности. По сообщению Creese и соавт. [8, 9], 6-гидроксидофамин может быть более эффективным, чем галоперидол в индуцировании гиперчувствительности. Возможно, старым животным требуется более выраженное воздействие, чтобы активировать у них биосинтез дофаминовых рецепторов стриатума. Тем не менее, исследование, проведенное в нашей лаборатории с использованием необратимой блокады рецепторов N-этоксикарбонил-2-этокси-1, 2-дигидрохолином (ЭЭДК), показало снижение интенсивности биосинтеза дофаминовых рецепторов в стриатуме *in vivo* у старых крыс без предварительного фармакологического воздействия [17]. Таким образом, ослабление биосинтеза рецепторов может наблюдаться с возрастом при различных условиях.

Нами изучалось влияние ограничения диеты на возрастное снижение числа дофаминовых рецепторов в стриатуме у крыс. У животных, получающих пищу через день число рецепторов (определяемое с помощью ^3H -АДТН- и ^3H -спироперидолспецифического связывания) в возрасте 24 мес оставалось почти таким же, как и у 36-месячных животных, получающих пищу *ad libitum* [28, 48]. Нам также удалось стимулировать рост дофаминовых рецепторов у старых крыс назначением пролактина [27]. Оба эти воздействия приводят к улучшению ротационных поведенческих реакций старых животных [24]. Таким образом, дофаминергическая система стриатума оказывается чувствительной к различным типам модуляции, направленной на преодоление возрастных функциональных нарушений.

Изменения механизмов гормонального и нейромедиаторного действия происходят на рецепторном и пострецепторном уровнях. Эти изменения, по-видимому, являются результатом нарушения ответных реакций на вводимые вещества. Изменения рецепторов сводятся, в основном, к снижению их числа, но не аффинитета, с возрастом. Самым распространенным возрастным пострецепторным феноменом является нарушение способности мобилизовывать кальций. Появилась возможность регулировать возрастные сдвиги в некоторых нейромедиаторных системах посредством поступления достаточного количества кальция в старые клетки.

Развитие других рецепторных и пострецепторных нарушений можно задержать или обратить посредством применения ограниченной диеты и различных нейроэндокринных манипуляций. Дальнейший прогресс в этой области связан с лучшим пониманием основных механизмов действия гормонов и нейромедиаторов, что позволит преодолеть возрастные нарушения.¹

G. S. Roth

CHANGES IN HORMONE AND NEUROTRANSMITTER ACTIONS WITH AGING

The paper is concerned with the mechanisms underlying an interaction between hormones and neurotransmitters and the specific receptors of glandular and nervous tissues during aging. The heterogenous pattern of age changes in different receptors and in different tissues is described. Most prevalent are the phenomena of the reduced number of recep-

¹ Автор выражает благодарность многим своим коллегам, бывшим и настоящим, за проведенные ими исследования, которые вошли в данный обзор, а также Рите Вульфман за работу по подготовке рукописи.

tors but not their affinity, and at the postreceptor level—the deranged capacity of calcium mobilization. The possibility of correction of age changes in hormonal and neurotransmitter actions, both at the receptor and postreceptor level, is stressed.

Gerontological Research Center of the National Institute on Aging, Baltimore, (USA)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Algeri S., Cimino M., Stramentinoli Y. et al. Age-related modification of dopaminergic and beta-adrenergic receptor systems. Restoration of normal activity by modifying membrane fluidity with S-adenosylmethionine // Absts. Symp. Aging and Ergot Alkaloids.—Rome, 1981.—P. 23.
2. Baum B. J., Freiberg J. M., Ito H. et al. Beta-adrenergic regulation of protein phosphorylation in the rat parotid glands // J. Biol. Chem.—1981.—256.—P. 9731.
3. Berridge M. J. The interaction of cyclic nucleotides and calcium in the control of cellular activity // Adv. Cyclic Nucleic Acids.—1975.—6.—P. 1.
4. Butcher F. R. Regulation of calcium efflux from isolated rat parotid cells // Biochem. et Biophys. Acta.—1980.—630.—P. 254.
5. Butcher F. R., Putney J. W. Regulation of parotid gland function by cyclic nucleotides and calcium // Adv. Cyclic Nucleic Acids.—1980.—13.—P. 215.
6. Cohen M. L., Berkowitz B. Vascular contraction. Effect of age and extracellular calcium // Blood Vessels.—1976.—67.—P. 139.
7. Creese I. Dopamine receptors explained // Trends Neurosci. Res.—1982.—Feb.—P. 40.
8. Creese I., Burt D. R., Snyder S. H. Dopamine receptor binding enhancement accompanies lesion induced behavioral sensitivity // Science.—1978.—197.—P. 596.
9. Creese I., Snyder S. H. Dopamine receptor binding of ³H-ADTN regulated by guanine nucleotides // Eur. J. Pharmacol.—1978.—50.—P. 549.
10. Cuatrecasas P. Membrane receptors // Ann. Rev. Biochem.—1974.—43.—P. 169.
11. Cubells J. F., Joseph J. A. Neostriatal dopamine receptor loss and behavioral deficits in the senescent rat // Life Sci.—1981.—28.—P. 1215.
12. DeBlasi A. A., Catechchia S., Mennini T. Selective changes of receptor binding in brain regions of aged rats // Ibid.—1982.—31.—P. 335.
13. Feldman R. D., Limbird L. E., Nadeau J. et al. Alterations in leucocyte beta-receptor affinity with aging // N. Engl. J. Med.—1982.—310.—P. 815.
14. Gee M. V., Baum B. J., Roth G. S. Stimulation of parotid cell glucose oxidation. Role of alpha₁-adrenergic receptors and calcium mobilization // Biochem. Pharmacol.—1983.—32.—P. 3351.
15. Gee M. V., Baum B. J., Roth G. S. Impaired adrenergic stimulation of rat parotid cell glucose oxidation during aging. The role of calcium // Submitted.
16. Guarneri T., Filburn C. R., Zitnik G. et al. Contractile and biochemical correlates of beta-adrenergic stimulation of the aged heart // Amer. J. Physiol.—1980.—239.—P. H501.
17. Henry J. M., Roth G. S. Effect of aging on recovery of striatal dopamine receptors following N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline (EEDQ) blockade // Life Sci.—1984.—35.—P. 899.
18. Hess G. D., Roth Y. S. Receptors and aging // Aging and Cell Function.—New York: Plenum, 1984.—P. 149.
19. Hruska R. E., Weis R., Pitman K. T., Silbergeld E. K. Ergot derivatives are potent drugs at CNS aminergic receptors: Correlations to behavior and aging // Absts. Symp. Aging Brain and Ergot Alkaloids.—Rome, 1981.—P. 41.
20. Ishikawa Y., Gee M. V., Ambudkar I. S. et al. Age-related impairment in rat parotid cell alpha₁-adrenergic action at the level of inositol triphosphate responsiveness // Biochem. et Biophys. Acta.—1988.—968.—P. 203.
21. Ito H., Baum B. J., Uchida T., Hoopes M. T. et al. Diminished alpha adrenergic responsiveness in rat parotid acinar cells with normal receptor characteristics // J. Biol. Chem.—1982.—256.—P. 9532.
22. Joseph J. A., Berger R. E., Engel B. T., Roth G. S. Age-related changes in the nigrostriatum: A behavioral and biochemical analysis.
23. Joseph J. A., Filburn C. R., Roth G. S. Development of dopamine receptor denervation supersensitivity in the neostriatum of the senescent rat // Life Sci.—1980.—29.—P. 575.
24. Joseph J. A., Whitaker J., Roth G. S., Ingram D. K. Life long dietary restriction affects striatally-mediated behavioral responses in aged rats // Neurobiol. Aging.—1983.—4.—P. 191.
25. Kebabian J. W., Calne D. B. Multiple receptors for dopamine // Nature.—1979.—277.—P. 93.
26. King R. J. B., Mainwaring W. I. P. Steroid-Cell Interactions.—Baltimore: Univ. Park press, 1974.—350 p.
27. Levin P., Haji M., Joseph J. A., Roth G. S. Effect of aging on prolactin regulation of rat striatal dopamine receptor concentrations // Life Sci.—1983.—32.—P. 1743.
28. Levin P., Janda J. K., Joseph J. A. et al. Dietary restriction retards the age associated loss of rat striatal dopaminergic receptors // Science.—1981.—214.—P. 561.
29. Makman M. H., Ahn H. mine and histamine stir Brain Res.—1983.—192.
30. Memo M., Lucchi L. Sp of dopamine receptors //
31. Mitchell R. H. Inositol et biophys. Acta.—1975.—
32. Narayanan N., Derby J. myocardial membranes guanine nucleotide reg of adenylate cyclase // M
33. O'Maley B. W., Means A num, 1978.—257 p.
34. Orida N., Feldman J. D. Proc.—1982.—41.—P. 8
35. Oron V., Lowe M., Seli parotid phosphatidylinosi
36. Peterson C., Gibson G. deficits by 3,4-diaminopy
37. Peterson O. H., Pederso noreceptors in mouse pa
38. Puri S. K., Volicer L. Ef phosphodiesterase activit P. 53.
39. Putney J. W. Biphasic r bachol and phenylephrin
40. Putney J. W. Recent hyp 1981.—29.—P. 1183.
41. Putney J. W., Weiss S. calcium inophore under
42. Randall P. K., Severson paminergic mechanisms P. 695.
43. Ross E. M., Gilman A. lase // Ann. Rev. Biochem
44. Roth G. S. Effects of a Aging. Reproduction and
45. Roth G. S. Mechanisms o the role of impaired ca P. 170.
46. Roth G. S. Changes in f or responsiveness impair New York: Springer Verl
47. Roth G. S., Hess G. D. C action during aging' Cu rations // Mech. Ageing I
48. Roth G. S., Ingram D. I during aging of dietaril
49. Scarpace P. J., Abrass I. cyclase activity in senesc
50. Seeman P. Brain dopam
51. Selinger Z., Batzri S., E K⁺ release mediated by t Chem.—1973.—248.—P.
52. Severson J. A., Finch C. i striatum // Brain Res.—1
53. Streb H., Irvine R. F., E chondrial intracellular st Nature.—1983.—307.—P
54. Thal L. J., Horowitz S. ³H-ADTN binding sites P. 185.
55. Thompson J., Whitaker J. tylocholine release in striat
56. Uchida T., Ito H., Baum nositol-phosphatidic acid 21.—P. 128.
57. Walker J. P., Boas-Walker // Brain Res.—1983.—54.
58. Weiss S. J., Putney J. W. and calcium-ion channels P. 463.

Геронтологич. науч.-исслед. ц
Национального ин-та старени
Балтимора (США)

29. Makman M. H., Ahn H. S., Thal L. J. et al. Evidence for selective loss of brain dopamine and histamine stimulated adenylate cyclase activities in rabbits with aging // Brain Res.—1983.—192.—P. 177.
30. Memo M., Lucchi L., Spano P. F., Trabucchi M. Aging process affects a single class of dopamine receptors // Ibid.—1980.—202.—P. 488.
31. Michell R. H. Inositol phospholipids and cell surface receptor function // Biochem. et biophys. acta.—1975.—415.—P. 81.
32. Narayanan N., Derby J. Alterations in the properties of betaadrenergic receptors of myocardial membranes in aging: Impairments in agonist-receptor interactions and guanine nucleotide regulation accompany diminished catecholamine-responsiveness of adenylate cyclase // Mech. Ageing Dev.—1982.—19.—P. 127.
33. O'Maley B. W., Means A. R. Receptors for Reproductive Hormones.—New York: Plenum, 1978.—257 p.
34. Orida N., Feldman J. D. Age related deficiency in calcium uptake by mast cells // Fed. Proc.—1982.—41.—P. 822.
35. Oron V., Lowe M., Selinger Z. Incorporation of inorganic ^{32}P -phosphate into rat parotid phosphatidylinositol // Mol. Pharmacol.—1975.—11.—P. 79.
36. Peterson C., Gibson G. E. Amelioration of age-related neurochemical and behavioral deficits by 3,4-diaminopyridine // Neurobiol. Aging.—1983.—4.—P. 25.
37. Peterson O. H., Pederson Y. L. Membrane effects mediated by alpha- and beta-adrenoreceptors in mouse parotid acinar cells // J. Membrane Biol.—1974.—16.—P. 353.
38. Puri S. K., Volicer L. Effect of aging on cyclic AMP levels and adenylate cyclase and phosphodiesterase activities in rat corpus striatum // Mech. Ageing Dev.—1976.—6.—P. 53.
39. Putney J. W. Biphasic modulation of potassium release in rat parotid gland by carbachol and phenylephrine // J. Pharmacol. and Exp. Therap.—1976.—198.—P. 375.
40. Putney J. W. Recent hypotheses regarding the phosphatidylinositol effect // Life Sci.—1981.—29.—P. 1183.
41. Putney J. W., Weiss S. J., Van DeWalle C. M., Haddas R. Is phosphatidic acid a calcium inophore under neurochemical control // Nature.—1980.—284.—P. 345.
42. Randall P. K., Severson J. A., Finch C. E. Aging and the regulation of striatal dopaminergic mechanisms in mice // J. Pharmacol. and Exp. Therap.—1981.—291.—P. 695.
43. Ross E. M., Gilman A. G. Biochemical properties of hormonesensitive adenylate cyclase // Ann. Rev. Biochem.—1980.—49.—P. 533.
44. Roth G. S. Effects of aging on the mechanisms of estrogen action in rat uterus // Aging, Reproduction and the Climacteric.—New York: Plenum, in press.
45. Roth G. S. Mechanisms of altered hormone and neurotransmitter action during aging: the role of impaired calcium mobilization // Ann. N. Y. Acad. Sci.—1988.—521.—P. 170.
46. Roth G. S. Changes in hormone action with age; altered calcium mobilization and/or responsiveness impairs signal transduction // Endocrine Function and Aging.—New York: Springer Verlag, 1989, in press.
47. Roth G. S., Hess G. D. Changes in the mechanisms of hormone and neurotransmitter action during aging: Current status of the role of receptor and post-receptor alterations // Mech. Ageing Dev.—1982.—20.—P. 175.
48. Roth G. S., Ingram D. K., Joseph J. A. Delayed loss of striatal dopamine receptors during aging of dietarily restricted rats // Brain Res.—1984.—360.—P. 27.
49. Scarpace P. J., Abrass I. B. Decreased beta-adrenergic agonist affinity and adenylate cyclase activity in senescent rat lung // J. Gerontol.—1983.—38.—P. 43.
50. Seeman P. Brain dopamine receptors // Pharmacol. Rev.—1980.—229.—P. 1.
51. Selinger Z., Batzri S., Eimerl S., Schramm M. Calcium and energy requirements for K^+ release mediated by the epinephrine alpha-receptor in rat parotid slices // J. Biol. Chem.—1973.—248.—P. 369.
52. Severson J. A., Finch C. E. Reduced dopaminergic binding during aging in the rodent striatum // Brain Res.—1982.—192.—P. 147.
53. Streb H., Irvine R. F., Berridge M. J., Schulz I. Release of Ca^{++} from a nonmitochondrial intracellular store in pancreatic acinar cells by inositol-1,4,5-triphosphate // Nature.—1983.—307.—P. 67.
54. Thal L. J., Horowitz S. G., Dvorkin B., Makman M. H. Evidence for loss of brain ^3H -ADTN binding sites in rabbit brain with aging // Brain Res.—1980.—192.—P. 185.
55. Thompson J., Whitaker J., Joseph J. A. Effects of age on dopamine stimulated acetylcholine release in striatal slices // Submitted.
56. Uchida T., Ito H., Baum B. J. et al. Alpha $_1$ -adrenergic stimulation of phosphatidylinositol-phosphatidic acid turnover in rat parotid glands // Mol. Pharmacol.—1982.—21.—P. 128.
57. Walker J. P., Boas-Walker J. Properties of adenylate cyclase from senescent rat brains // Brain Res.—1983.—54.—P. 391.
58. Weiss S. J., Putney J. W. The relationship of phosphatidylinositol turnover to receptors and calcium-ion channels in rat parotid acinar cells // Biochem. J.—1981.—194.—P. 463.

Геронтологич. науч.-исслед. центр
Национального ин-та старения,
Балтимора (США)

Материал поступил
в редакцию 30.02.90