

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Елисеева Ю. Е., Павлихина Л. В., Орехович В. Н. Биохимические механизмы регуляции артериального давления // Клини. мед.— 1987.— № 5.— С. 9—19.
2. Ена Л. М., Негарэ А. И. Содержание простагландинов в плазме и моче больных гипертонической болезнью различного возраста // Врачеб. дело.— 1985.— № 2.— С. 83—86.
3. Першакова Л. П., Шхвацабая И. К., Чихладзе Н. М. и др. Адренокортикотропный гормон при гипертонической болезни // Бюл. ВКНЦ АМН СССР.— 1982.— 5, № 1.— С. 12—19.
4. Токарь А. В., Ена Л. М. Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте.— Киев: Здоровье, 1989.— 221 с.
5. Токарь А. В., Ена Л. М., Рудая Э. С., Северова Н. Л. Система ренин—ангиотензин—альдостерон при артериальной гипертензии в старости // Вест. АМН СССР.— 1984.— № 3.— С. 40—45.
6. Фролькис В. В. Старение. Нейрогуморальные механизмы.— Киев: Наук. думка, 1981.— 320 с.
7. Фролькис В. В., Головченко С. Ф., Богацкая Л. Н. и др. Роль вазопрессина в развитии патологии сердечно-сосудистой системы в старости // Кардиология.— 1976.— 16, № 12.— С. 103—109.
8. Шхвацабая И. К., Устинова С. Е., Учитель И. А. и др. Низкорениновая форма гипертонической болезни: особенности функциональных соотношений прессорной системы ренин—альдостерон // Кардиология.— 1983.— 23, № 4.— С. 5—10.
9. Borhant N. O. Prevalence and prognostic significance of hypertension in the elderly // J. Amer. Geriatr. Soc.— 1986.— 34, N 2.— P. 112—114.
10. Johnson C. L., Newman M., Wood R. Role of vasopressin in cardiovascular homeostasis and hypertension // Clin. Sci.— 1981.— 61, N 2.— P. S 129—S 139.
11. Kisch E. S., Dluhy R. C., Williams G. H. Enhanced aldosterone response to angiotensin II in human hypertension // Circulat. Res.— 1976.— 38, N 6.— P. 502—505.
12. Lohmeier T. E., Carrol R. G. Chronic potentiation of vasoconstrictor hypertension by adrenocorticotrophic hormone // Hypertension.— 1982.— 2, N 3.— Suppl. 11.— P. 11—138, 11—148.
13. Scoggins B. A., Denton D. A., Whithworth J. A., Coghlan J. P. ACTH dependant hypertension // Clin. and Exp. Hypertens.— 1984.— A6, N 3.— P. 599—646.

Ин-т геронтологии АМН СССР, Киев

Материал поступил
в редакцию 30.02.90

УДК 612.8:574.96:612.67

В. В. Безруков, Х. К. Мурадян

Влияние адрено- и холиноблокаторов на интенсивность биосинтеза РНК и белка печени взрослых и старых крыс

Изучение возрастных особенностей регуляции генома является одним из наиболее плодотворных направлений в геронтологии [5]. Для обеспечения необходимых лабильности и диапазона регуляции генома важна информация, поступающая по гормональным и нервным путям. Между тем анализ накопленного литературного материала показывает, что основное внимание здесь уделяется изучению гормональной регуляции, и только в единичных работах сделана попытка исследования особенностей нервного контроля биосинтеза белка [6, 7]. Возрастной же аспект этой проблемы до сих пор остается практически не изученным.

Фармакологическая блокада адрено- и холинорецепторов представляется удобным подходом к изучению нервной регуляции транскрипции и трансляции. Наличие достаточно большого набора препаратов, обладающих разной специфичностью к отдельным типам рецепторов, открывает большие возможности для моделирования ослабления или «выключения» соответствующих компонентов нервной регуляции.

© В. В. БЕЗРУКОВ, Х. К. МУРАДЯН, 1990.

Все сказанное определяет введение некоторых α-индлера) и М- и Н-хол захват меченых предшест чени крыс разного возраст

Методика

Опыты проведены на взрослых самцах линии Вистар. Адрено-забой предварительно наркотизировали следующие блокаторы атропин (10 мг/кг) и бензогекс втомным вводили соответствующ

Об интенсивности захвата молекулы судили по удельной ной УА (ОУА) РНК и белка. оценки интенсивности биосинте растворимого материала к УА крысам внутрибрюшинно ввод соответственно). После забоя 10 %-ной трихлоруксусной ксл ярных продуктов производил пор 0,22 нм (фирма «Millipore» нел [4]. Радиоактивность проб

Первичную статистическую полученных результатов проводили скую значимость влияния фак действия (АВ) оценивали с п

Результаты и их обсуждение

Введение постсинаптических вызывает заметное снижение тогда как у старых жив биосинтеза белка менее снижение УА и ОУА бе 20 %, тогда как у старых несколько повышается (с помощью двухфакторной интенсивность захвата (стически значимо влияю препарата (F_в=11,1; Р свидетелствующих об обнаружена лишь тенде кадры α-рецепторов с по Сопоставляя влияние ди цию, можно обнаружить пула (на 36 % у взрослых бильность ОУА (+8 и —

В следующей серии β-адреноблокатора индешественников и их вклю нок, б). Оказалось, что вие дигидроэрготоксина. жение УА пула предшес ствовать об ингибирую каналы трансмембранн данным дисперсионного статистически значимым проявляло тенденцию к

Физиол. журн., 1990, т. 36.

Все сказанное определило цель нашей работы — изучить влияние введения некоторых α - и β -адреноблокаторов (дигидроэрготоксина, индерала) и М- и Н-холинолитиков (атропина и бензогексония) на захват меченых предшественников и их включение в белки и РНК печени крыс разного возраста.

Методика

Опыты проведены на взрослых (6—8-месячных) и старых (24—26-месячных) крысах-самцах линии Вистар. Адрено- и холиноблокаторы вводили внутривентриально за 1 ч до забоя предварительно наркотизированным этилаэтилом натрия (40 мг/кг) крысам. Использовали следующие блокаторы: дигидроэрготоксин (1,5 мг/кг), индерал (1 мг/кг), атропин (10 мг/кг) и бензогексоний (10 мг/кг). Контрольным наркотизированным животным вводили соответствующую дозу физиологического раствора.

Об интенсивности захвата меченых предшественников и их включения в макромолекулы судили по удельной активности (УА) пула предшественников и относительной УА (ОУА) РНК и белка. ОУА, являющаяся наиболее информативным критерием оценки интенсивности биосинтеза РНК и белка, определяли отношением УА кислотонерастворимого материала к УА кислоторастворимого. Для этого за 30 мин до забоя крысам внутривентриально вводили ^3H -лейцин и ^{14}C -оротовую кислоту (25 и 10 МБк/кг соответственно). После забоя ткань печени быстро взвешивали и гомогенизировали в 10 %-ной трихлоруксусной кислоте. Дальнейшее разделение высоко- и низкомолекулярных продуктов производили на нитроцеллюлозных мембранных фильтрах размером пор 0,22 мкм (фирма «Millipore», США), согласно методике, приведенной в работе Кеннел [4]. Радиоактивность проб измеряли на радиоспектрометре Mark-111 (США).

Первичную статистическую обработку и двухфакторный дисперсионный анализ полученных результатов проводили по общеизвестным зависимостям [1]. Статистическую значимость влияния факторов возраста (А), препарата (В) и их комплексного действия (АВ) оценивали с помощью соответствующих F-критериев (F_A , F_B , F_{AB}).

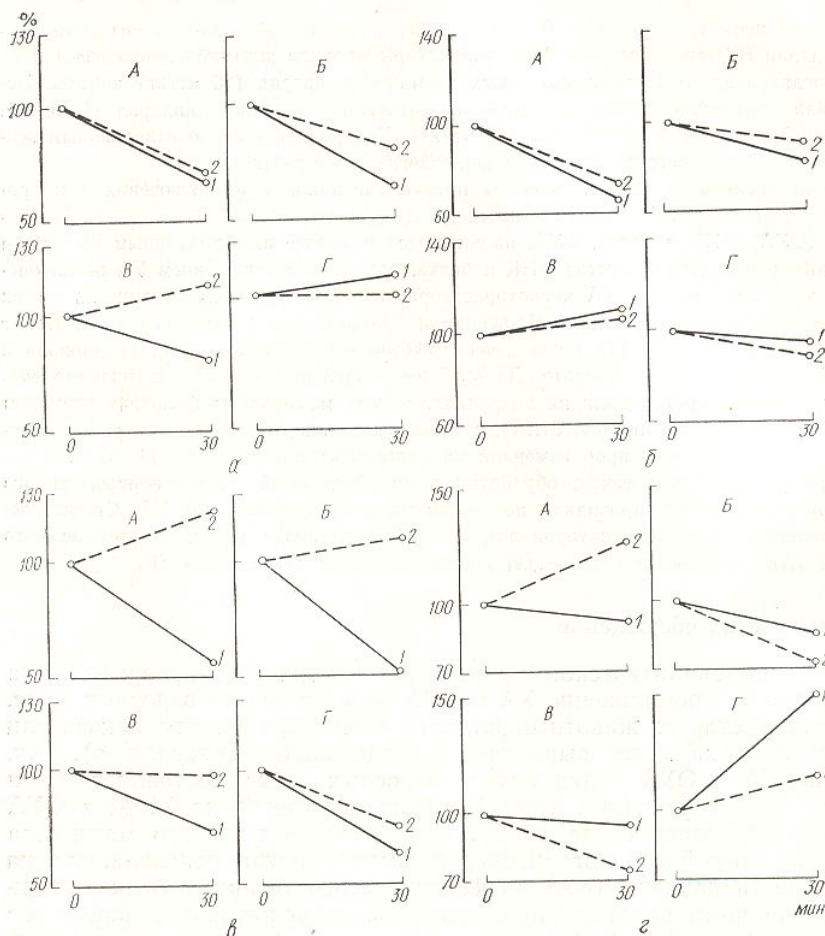
Результаты и их обсуждение

Введение постсинаптического α -адреноблокатора дигидроэрготоксина вызывает заметное снижение УА и ОУА белка в печени взрослых крыс, тогда как у старых животных влияние блокатора на эти показатели биосинтеза белка менее выражено и неоднозначно (рисунок, а). Так, снижение УА и ОУА белка печени взрослых крыс составляет 35 и 20 %, тогда как у старых крыс УА пула снижается на 30 %, а ОУА несколько повышается (на 13 %). Обработка полученного материала с помощью двухфакторного дисперсионного анализа показала, что на интенсивность захвата (УА) меченого предшественника белка статистически значимо влияют лишь факторы, обусловленные введением препарата ($F_B=11,1$; $P \leq 0,01$). Аналогичная обработка результатов, свидетельствующих об интенсивности биосинтеза белка (ОУА белка), обнаружила лишь тенденцию к статистически значимому эффекту блокады α -рецепторов с помощью дигидроэрготоксина ($F_B=3,6$; $P \leq 0,1$). Сопоставляя влияние дигидроэрготоксина на транскрипцию и трансляцию, можно обнаружить некоторое сходство — заметное снижение УА пула (на 36 % у взрослых и на 20 % у старых) и сравнительную стабильность ОУА (+8 и -1 % соответственно).

В следующей серии опытов изучали влияние постсинаптического β -адреноблокатора индерала на интенсивность захвата меченых предшественников и их включения в макромолекулы РНК и белка (рисунок, б). Оказалось, что влияние индерала во многом напоминает действие дигидроэрготоксина. В обоих случаях наблюдается заметное снижение УА пула предшественников РНК и белка, что может свидетельствовать об ингибирующем влиянии указанных адреноблокаторов на каналы трансмембранного переноса аминокислот и нуклеотидов. По данным дисперсионного анализа, влияние индерала на УА белка было статистически значимым ($F_B=6,2$; $P \leq 0,05$), а влияние на УА РНК проявляло тенденцию к значимому эффекту ($F_B=3,2$; $P \leq 0,1$).

Влияние индерала на исследуемые показатели интенсивности биосинтеза РНК и белка, как и в случае дигидроэрготоксина, было значительно слабее, чем на показатели захвата предшественников. Отклонения ОУА белка и РНК не превышали 10 % контрольного значения (см. рисунок, б) и, естественно, были статистически незначимыми.

При анализе результатов опытов с введением взрослым и старым животным α - и β -адреноблокаторов обращает на себя внимание то, что



Влияние дигидроэрготоксина (а), индерала (б), атропина (в) и бензогексония (г) на удельную активность (УА) пула предшественников и относительную удельную активность (ОУА) суммарной РНК и белка в печени взрослых (1) и старых (2) крыс (100 % — контроль):

А, Б — УА пула белка и РНК; В, Г — ОУА белка и РНК.

через 1 ч после введения α -(дигидроэрготоксин) и β -(индерал) адреноблокаторов в печени взрослых и старых крыс наблюдается снижение УА пула РНК и белка, менее выраженное у старых животных. За исключением ОУА белка, блокада α -адренорецепторов при введении дигидроэрготоксина взрослым крысам существенно не влияла на интенсивность транскрипции и трансляции. Возможно, это объясняется преимущественно мембранотропным характером действия исследуемых препаратов и сравнительно небольшими сроками их действия (1 ч), на протяжении которых регуляторные изменения генома не сказываются на ОУА суммарной РНК и белка.

Значение М- и Н-холинорецепторов в регуляции функций печени обусловлено характером иннервации этого органа — наличием пара-

симпатических и симпатических ветвей блуждающих и чревных нервов. В синапсах Н-холинорецепторы и М-холинорецепторы в ганглионах нервной системы. Известно, что атропин оказывает влияние на трофику печени. М-холинорецепторы в печени оказывают влияние на трофику печени. М-холинорецепторы в печени оказывают влияние на трофику печени.

Поддавление захвата предшественников было обнаружено при введении атропина. Согласно результатам экспериментов было влияние атропина на ОУА РНК (Б) и ОУА белка (Г). В печени взрослых крыс результаты позволяют предполагать, что факторы регуляции транскрипции и трансляции являются динамическими или динамическими.

Для нас особенно интересна атропина ОУА РНК и ОУА белка. Более того, атропин, введенный в печени взрослых, не только не снижает, а несколько повышает ОУА РНК и белка печени. Атропин в печени взрослых животных не оказывает влияния на ОУА РНК и ОУА белка.

Интересные результаты получены при введении бензогексония. Бензогексоний блокирует захват пула предшественников и стимулирует их включение в синтез. В печени крыс обеих групп не было различий в ОУА РНК и ОУА белка. У старых животных этот показатель был выше, чем у взрослых. Сила транскрипции и трансляции нервной регуляции зависят от действия на генетическом уровне — стимулирует блокаторов на изучение.

Таким образом, можно сделать вывод, что в печени взрослых животных эрготоксин и индерал оказывают преимущественное влияние на РНК и белок. Атропин, введенный в печень, свидетельствует о влиянии на факторы, влияющие в гепатоцитах. Указанные блокаторы оказывают слабое влияние на факторы, влияющие в гепатоцитах. Факт может иметь значение в изучении. Одним из

симпатических и симпатических волокон, идущих к печени в составе брюшных ветвей блуждающего нерва и веточек солнечного сплетения и чревных нервов. В самой печени представлены М-холинорецепторы, а Н-холинорецепторы играют важную роль в передаче нервных импульсов к печени в ганглионарном аппарате пара- и симпатической нервной системы. Известно, что блокада холинорецепторов существенно сказывается на трофике некоторых тканей [2]. В наших опытах в качестве М-холинолитика был использован атропин (10 мг/кг). У взрослых крыс введение атропина приводило к снижению значений всех исследуемых показателей захвата предшественников и синтеза РНК и белка (рисунок, в). Особенно существенным было влияние атропина на УА белка и РНК взрослых крыс, которые снижались почти вдвое по сравнению с контрольным значением.

Подавление захвата меченых аминокислот и их включения в белки было обнаружено при использовании других М-холинолитиков [3]. Согласно результатам дисперсионного анализа, статистически значимым было влияние атропина на ОУА белка ($F_b=6,1$; $P \leq 0,05$) и особенно — ОУА РНК ($F_b=9,4$; $P \leq 0,01$), чего не наблюдалось при блокаде адренорецепторов. Следует отметить, что заметное снижение УА пула и ОУА белка было обнаружено и при действии атропина на срезы тканей взрослых крыс, т. е. в условиях биосинтеза *in vitro* [3]. Эти результаты позволяют предположить, что ингибиторное действие атропина обусловлено непосредственным влиянием блокатора на клеточные факторы регуляции трансмембранного переноса предшественников и интенсивности транскрипции и трансляции, а не опосредованным гемодинамическими или другими надклеточными регуляторными системами.

Для нас особенно важным представляется то, что под влиянием атропина ОУА РНК и белка печени старых крыс существенно не изменялась. Более того, УА пула РНК и белка у старых крыс, в отличие от взрослых, не только существенно не снижалась, но, скорее наоборот, несколько повышалась. Сравнительно меньшие сдвиги УА и ОУА РНК и белка печени старых животных при блокаде М-холинорецепторов атропином в определенной мере может свидетельствовать о возрастном ослаблении холинергических нервных связей.

Интересные результаты получены в серии опытов с Н-холинолитиком бензогексонием (рисунок, г). В отличие от приведенных выше блокаторов бензогексоний вызывал сравнительно небольшие изменения захвата пула предшественников (УА) и более выраженные изменения их включения в макромолекулы (ОУА). Причем ОУА белка у крыс обеих групп несколько снижалась, а ОУА РНК, наоборот, увеличивалась, особенно у взрослых крыс (на 50 %; $P \leq 0,05$). У старых животных этот показатель практически не отличался от такового интактных животных. Стимулирующее влияние бензогексония на интенсивность транскрипции показывает, что у взрослых крыс механизмы нервной регуляции обладают возможностью разнонаправленного действия на генетический аппарат: блокада одних рецепторов подавляет, других — стимулирует биосинтез РНК и белка. У старых крыс влияние блокаторов на изучаемые показатели было менее выражено.

Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что в печени взрослых крыс блокада α - и β -адренорецепторов дигидроэрготоксином и индералом, а также М- и Н-холинорецепторов атропином преимущественно приводит к ослаблению захвата меченых предшественников РНК и белка. В некоторых случаях, в частности под влиянием атропина, существенно изменяется и ОУА РНК и белка, что свидетельствует о возможном влиянии нервной регуляции непосредственно на факторы, определяющие интенсивность транскрипции и трансляции в гепатоцитах взрослых крыс. В большинстве случаев влияние указанных блокаторов на УА и ОУА РНК и белка печени старых крыс было слабо выражено или его практически не было. Этот интересный факт может иметь различное толкование и нуждается в дальнейшем изучении. Одним из возможных объяснений возрастного снижения за-

хвата предшественников и их включения в макромолекулы при фармакологической блокаде может быть ослабление нервных влияний в исходном состоянии тканей, в основе которого лежат морфологические, метаболические и функциональные изменения различных звеньев нервной регуляции стареющего организма [5]. Полученные результаты совместно с комплексом ранее полученных данных о возрастном ослаблении нервного контроля [5] могут оказаться существенными фактами для доказательства снижения адаптационных возможностей стареющего организма.

V. V. Bezrukov, Kh. K. Muradyan

EFFECTS OF ADRENO- AND CHOLINOBLOCKADE ON RNA AND PROTEIN BIOSYNTHESIS INTENSITY IN THE LIVER OF ADULT AND OLD RATS

The uptake of labelled precursors of RNA and protein and their incorporation into corresponding macromolecules were studied in the liver of adult and old rats after pharmacological blockade of the adreno- and cholinoreceptors. The data obtained suggest direct neural regulation of transcription and translation intensity as well as the weakening of these mechanisms in aging.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян С. А., Енюков И. С., Мешалкин Л. Д. Прикладная статистика.— М.: Финансы и статистика, 1983.— 471 с.
2. Аничков С. В. Нейрофармакология.— Л.: Медицина, 1982.— 384 с.
3. Верхратский Н. С. Особенности влияния ацетилхолина на биосинтез белка в отделах сердца взрослых и старых крыс // *Вопр. мед. химии*.— 1978, № 5.— С. 648—651.
4. Кеннед Д. Использование фильтров для разделения радиоактивных РНК, ДНК и белка // *Методы исследования нуклеиновых кислот*.— М.: Мир, 1970.— С. 138—144.
5. Фролькис В. В. Старение. Нейрогуморальные механизмы.— Л.: Наука, 1981.— 320 с.
6. Shimazu T., Matsushita H., Ishikawa K. Hypothalamic control of liver glycogen metabolism in adult and aged rats // *Brain Res.*— 1978.— 144.— N 2.— P. 343—352.
7. Shimazu T. Changes in neural regulation of liver metabolism during aging // *Neural regulatory mechanisms during aging*.— New York, 1980.— P. 159—185.

Ин-т геронтологии АМН СССР, Киев

Материал поступил в редакцию 30.02.90

CONTENTS

Articles

- FROLKIS V. V. Gene Regulation of Pathology Development
- NIKITIN V. N. Approaches to the Study of the Mechanism of the Effect of Transplantation of Proliferative Stem Cells in CBA Mice
- HORAKOVA M., DEYL Z., H. Enriched Diet and Subsequent Changes in the Liver of 344 Male Rats
- HIROKAWA K. Mechanism of the Effect of Transplantation of Proliferative Stem Cells in CBA Mice
- BUTENKO G. M., KCHARAZI A. The Effect of Transplantation of Proliferative Stem Cells in CBA Mice
- ANDRIANOVA L. F. Proliferative Stem Cells in CBA Mice
- KONEV S. V., AKSENTSEV V. I. Organization of the Brain Synthesis of Acetylcholine in the Brain of Rats
- SATRUSTEGUI J., BOGONNE A. Alterations in the Brain of Rats and Their Possible Involvement in the Process of Aging
- ARMENYAN A. R., ARAKELIAN A. R. Evoked Release of ³H-Norepinephrine from the Brain of Rats during Aging. The Role of N-Acetylcholine
- FINCH K. E. Prospects of the Study of the Mechanism of the Effect of Transplantation of Proliferative Stem Cells in CBA Mice
- MANKOVSKY N. B., KARAKOVA N. B. Mechanisms of the Development of the Brain of Rats
- MEITES J. Role of the Neuroendocrine System in the Regulation of the Brain of Rats
- VERKHRATSKY N. S., DIDERIKS J. M. and Corticotropin Incretin in the Regulation of the Brain of Rats
- ROTH G. S. Changes in the Brain of Rats during Aging
- VERMEULEN A. Biological Regulation of the Brain of Rats
- SATO A. Sympathoadrenal System in Aging
- GORBAN E. N. Effects of Carotid Denervation in Isolated Adrenal Gland
- KORKUSHKO O. V. Change in the Sympathoadrenal System in Aging
- TOKAR A. V., ENA L. M., MURADYAN K. K. Blood Pressure Level and Its Regulation in Aging
- BEZRUKOV V. V., MURADYAN K. K. RNA and Protein Biosynthesis in the Liver of Adult and Old Rats