



ОБЗОРЫ

УДК 612.82.012:612.67

НЕЙРОПЕПТИДЫ ПРИ СТАРЕНИИ

БУРЧИНСКИЙ С. Г., ФРОЛЬКИС М. В.

НИИ геронтологии АМН СССР, Киев

Обобщены и проанализированы современные представления об особенностях нейропептидной регуляции при старении. Рассмотрены различные аспекты влияния нейропептидов на медиаторные системы мозга. Обсуждены возможные механизмы их модулирующего действия на отдельные звенья центральной нейрогуморальной регуляции в старости и роль в развитии возрастной патологии.

В настоящем обзоре рассматриваются исключительно важные для нейробиологии вопросы анализа путей и механизмов действия нейропептидов как медиаторов и модуляторов функций ЦНС при старении. Подобно тому, как открытие нейропептидов ознаменовало новый этап в познании центральных механизмов нейрогуморальной регуляции, выяснение роли этих веществ в процессах старения мозга и развития возрастной патологии может стать важным звеном в поиске путей и средств направленной коррекции функций ЦНС в старости.

Возрастная динамика содержания нейропептидов в различных отделах ЦНС

Наиболее изученными медиаторными пептидами в ЦНС в настоящее время можно считать эндогенные опиаты—энкефалины и эндорфины. Met- и Leu-энкефалины представляют собой пентапептиды, а выделенный позже β -эндорфин—полипептид, включающий в себя молекулу Met-энкефалина. Распределение опиатных пептидов в ЦНС имеет определенные закономерности. Так, областями мозга, наиболее богатыми энкефалинами, являются базальные ганглии и отделы лимбической системы и в меньшей степени гипоталамус, гипофиз и кора [1], причем во всех названных областях Met-энкефалин содержится в больших количествах, чем Leu-энкефалин. Основное содержание β -эндорфина приходится на гипофиз (среднюю долю) и гипоталамус [2]. Все эти данные указывают на участие эндогенных опиатов, помимо регуляции болевой чувствительности, также в контроле эмоциональных, поведенческих и

гормональных реакций. В дальнейшем группу окисидных пептидов дополнили другие типы эндорфинов (α -, γ -), динорфин, неознорфин и др. (из-за отсутствия данных об их возрастной динамике они не рассматриваются в настоящем обзоре).

Если принять во внимание то огромное количество фактического материала, который накоплен исследователями о содержании и функциях опионидных пептидов в мозгу, возрастной аспект этой проблемы представлен более чем скромно. Но уже первые полученные данные весьма важны для изучения старения ЦНС. Большинство из имеющихся на сегодняшний день работ по этому вопросу посвящено сравнительному изучению содержания энкефалинов и эндорфинов в гипоталамусе и гипофизе. Общим итогом этих исследований является установление факта разнонаправленности изменений концентраций этих пептидов в данных регионах ЦНС. Содержание энкефалинов [3, 4] и β -эндорфина [5, 6] в гипоталамусе при старении снижается. Имеющиеся данные о неизменности [7] и повышении [8] содержания Met-энкефалина в гипоталамусе с возрастом получены при изучении целого гипоталамуса. В то же время анализ возрастной динамики содержания этого пептида в различных гипоталамических ядрах показал гетерогенность изменений концентраций Met-энкефалина [3], то есть ее снижение только в некоторых из них и неизменность в других ядрах. Подобное исследование для β -эндорфина показало снижение его содержания во всех ядрах гипоталамуса, кроме срединного возвышения [5].

В то же время в гипофизе содержание Met-энкефалина [4] и β -эндорфина [6, 7] значительно повышается в старости, что связывают с увеличением их биосинтеза [7]. Разнонаправленные изменения концентрации этих пептидов в системе гипоталамус—гипофиз свидетельствуют о наличии различных механизмов пептидной регуляции в ее разных частях, а также позволяют рассматривать гетерогенность возрастных изменений этих пептидов и возникновение дисбаланса между ними как важный фактор снижения в старости гормональной реакции на стресс [6].

Отмечено также снижение содержания β -эндорфина [4] в стриатуме, снижение содержания Met-энкефалина в коре и шейном и грудном отделах спинного мозга [9] и отсутствие изменений концентраций Met-энкефалина в коре, стволе мозга и гиппокампе [4].

Значительно менее изучена возрастная динамика других нейропептидов в ЦНС. Среди них привлекают внимание работы, посвященные такому пептиду, как субстанция P. Первоначально ее функции сводили к участию в проведении болевой чувствительности, однако уже сейчас ясно, что этот нейропептид участвует в обеспечении различных функций в ЦНС и периферической НС, вегетативных реакциях и т. д. [10]. Наибольшие концентрации субстанции P обнаружены в подкорковых ядрах, в том числе в черном веществе и бледном шаре, меньше—в гипоталамусе [11]. При старении отмечено снижение содержания этого пептида в подкорковых ядрах, особенно в бледном шаре, но не в коре.

таламусе и гипоталамусе у людей и отсутствие изменений у крыс, за исключением снижения содержания в гипоталамусе [3, 12, 13].

Мало работ, посвященных изменениям с возрастом других нейропептидов. Так, отмечено снижение содержания соматостатина в стриатуме и нейротензина в коре у старых крыс [13] и нейротензина в черном веществе наряду с отсутствием изменений в уровне соматостатина у людей [12, 13], а также нормальное содержание соматостатина, холецистокинина и нейротензина у людей [14].

Изменение регуляторной функции нейропептидов при старении

Несмотря на стремительный рост в последние годы числа исследований рецепторов пептидов в ЦНС, эта проблема в геронтологическом плане остается, по существу, неразработанной. Имеются лишь данные о возрастной динамике опиатных рецепторов. Однако именно благодаря этим работам стало возможным выяснение механизмов взаимосвязи эндогенных опиатов с другими медиаторными системами мозга, в основном катехоламинергическими [15].

Сейчас является общепризнанным тот факт, что как анальгетическое, так и вегетативное действие морфина и эндогенных опиатов реализуется через систему специфических опиатных рецепторов [16]. Связывание опиатов с рецепторами является стереоспецифическим и опосредуется через систему сАМР и сGMP с участием Ca^{2+} [16]. Распределение этих рецепторов в ЦНС тесно коррелирует с содержанием энкефалинов и эндорфинов, то есть наиболее богаты ими гипоталамус, гипофиз, лимбическая и стриопаллидарная системы и кора [17]. При этом обращает на себя внимание выраженная взаимосвязь как распределения опиатных рецепторов, так и содержания самих опиоидных пептидов с распределением дофаминергических нейронов и дофаминовых рецепторов [18]. В частности, в стриатуме опиатные рецепторы в значительной своей части локализованы пресинаптически на терминалях дофаминергических нейронов [19, 20]. Морфин и эндогенные опиаты, выступая в роли нейромодуляторов, оказывают ингибирующее действие на высвобождение дофамина из нейронов [19], вызывая при экзогенном введении симптомы дефицита дофамина в ЦНС—кататонию и ригидность. При дегенерации дофаминергических нейронов введением 6-гидроксидофамина значительно снижается число опиатных рецепторов и соответственно ослабляются фармакологические эффекты морфина и эндогенных опиатов [18]. Известно, что дофаминергическая система нейромедиации в наибольшей степени страдает при старении [21], вследствие чего значительно ослабляются дофаминергические влияния, что тесно связано с возрастными процессами дегенерации дофаминергических нейронов, особенно в подкорковых ядрах. Поэтому в данных условиях изучение динамики опиатных рецепторов представляет особый интерес как попытка установить степень сохранности модулирующего эффекта опиатов на первично повреждаемую медиаторную систему.

При старении одной из характерных особенностей опиатных рецепторов является различная их подверженность возрастным изменениям у самцов и самок. Так, у самцов крыс отмечено уменьшение количества мест связывания [^3H]дигидроморфина, но с повышением их сродства в стриатуме, то есть в области мозга, наиболее богатым дофамином [22]. Поскольку значительное количество рецепторов опиатов локализовано в подкорковых ядрах пресинаптически, то возможно, что сами по себе опиатные рецепторы у самцов не подвержены возрастным изменениям, а уменьшение их количества связано с первичными нарушениями и снижением числа дофаминергических нейронов, учитывая нормальную компенсаторную реакцию на ослабление медиаторных влияний—повышение сродства сохранившихся рецепторов у старых крыс. С этим предположением согласуются и данные о прямой корреляции связывания другого лиганда опиатных рецепторов—[^3H]эторфина у старых крыс-самцов с ослаблением их поведенческих реакций и ответа на стрессовые воздействия, опосредуемые через дофаминергические механизмы [22]. Косвенно это подтверждается исследованиями Chop, Lai и Kavaliers и соавт. [23, 24], в которых показано снижение анальгетического эффекта морфина у старых крыс-самцов, в значительной мере опосредованного через дофамин- и холинергические нейромедиаторные системы. Однако имеются и сведения о снижении количества опиатных рецепторов у самцов крыс при старении в лимбической системе и стриатуме без изменения их сродства [25], сочетающееся с повышенным толерантностью к действию морфина.

В то же время у самок снижено количество опиатных рецепторов в таламусе, среднем мозгу и коре, но не в стриатуме, причем более выражено, чем у самцов [26]. Также у самок крыс в старости отмечается наличие рецепторов со «средним» сродством [27], в отличие от молодых крыс, имеющих два типа опиатных рецепторов—высокого и низкого сродства к [^3H]дигидроморфину, то есть компенсаторного увеличения сродства у самок не наблюдается, что подтверждается также данными других авторов [28]. В данном процессе на роль дофаминергических механизмов указывает и то обстоятельство, что при дегенерации дофаминергических нейронов в первую очередь снижается количество именно опиатных рецепторов высокого сродства [29], что и имеет место при старении. Большая повреждаемость опиатных рецепторов у самок, возможно, объясняется изменениями гормональных функций, опосредованных через опиатные рецепторы и ослабленных при старении [30].

Во многом аналогичные результаты получены и при изучении связывания лигандов опиатных рецепторов в висцеральном ганглии двусторчатого моллюска *Mytilus edulis* при старении, в частности, обнаружено снижение числа рецепторов высокого сродства [31], что доказывает ослабление опиатной регуляции с возрастом не только у позвоночных, но и у беспозвоночных животных.

Для молекулярных механизмов рецептор-эффektorных реакций при действии пептидов на синаптическую мембрану при старении характер-

ным является снижение содержания кальмодулина у старых интактных крыс, а также, в отличие от молодых, уменьшение уровня гуанилатциклазы и активности Na^+ , K^+ -АТФазы в стриатуме под влиянием опиатов [32], однако значение этих факторов для реализации конечных физиологических эффектов опиоидных пептидов в стареющем мозгу остается пока неясным.

Помимо опиатных рецепторов, в возрастном плане представляют интерес и данные о рецептор-рецепторном взаимодействии в подкорковых ядрах дофамина и пептида холецистокинина, где последний выступает в роли нейромодулятора, оказывая, в отличие от опиатов, активирующее действие на дофаминергические нейроны [33]. Под влиянием холецистокинина у молодых крыс отмечается снижение количества и повышение сродства дофаминовых рецепторов стриатума, в то время как у старых животных наблюдается качественно иная реакция—увеличение числа рецепторов без изменения их сродства [34]. Этот факт рассматривается как один из возможных механизмов возрастных нарушений интегративной функции дофаминергических синапсов в ЦНС, хотя можно предположить компенсаторное увеличение под влиянием холецистокинина числа дофаминовых рецепторов стриатума в условиях сниженного их количества при старении [21].

Все вышеприведенные синаптические механизмы нарушения пептидной регуляции ЦНС в старости неизбежно приводят к изменению функций, опосредуемых этими веществами.

Одним из таких примеров может служить увеличение с возрастом порога болевой чувствительности, то есть снижение восприятия боли [35]. Казалось бы, этот факт входит в противоречие с данными о снижении количества опиатных рецепторов и уровней энкефалинов и эндорфинов в ЦНС. В то же время значительная роль в механизмах опиоцепции в настоящее время отводится такому пептиду как субстанция Р, реализующему свое влияние на проведение болевых импульсов через стимуляцию дофаминергических влияний в базальных ганглиях [36]. Выше уже упоминалось о снижении содержания этого пептида у людей с возрастом в различных подкорковых структурах [3, 12, 13]. Значимость этого снижения на синаптическом уровне доказывается тем, что при электрофизиологическом анализе Р-ергические нейроны у старых крыс вдвое чувствительнее к экзогенно введенной субстанции Р, то есть отмечается рецепторная гиперчувствительность нейрональной мембраны в ответ на дефицит медиатора в синаптической щели [37]. Ослабление Р-ергической нейромедиации в сочетании с угнетением дофаминергических влияний может явиться существенным фактором возрастного снижения восприятия боли. Значительное число функциональных нарушений в старости может быть связано с опиатными рецепторами. Известно, что наркотические анальгетики оказывают влияние на двигательную активность, причем у молодых животных эта реакция является двухфазной—сначала подавление, а затем активация двигательных реакций [38]. В старости же отмечается только стимуляция этих реакций,

однако значительно менее выраженная, чем у молодых крыс [38], что, очевидно, связано как с уменьшением числа опиатных рецепторов в подкорковых ядрах, так и с изменениями функциональных взаимосвязей нейромедиаторных систем в этом регионе ЦНС. В итоге можно предположить значимость ослабления опиатной регуляции в возрастных нарушениях двигательной активности.

При старении извращаются также терморегуляторные эффекты опиатов. У старых крыс наблюдается более выраженная толерантность к развитию гипотермического эффекта при применении больших доз морфина, что связывают с нарушением синаптических механизмов центральной терморегуляции [39]. В то же время при использовании малых доз морфина [39] или экзогенно введенного β -эндорфина [40] у старых крыс отмечена более выраженная гипертермическая реакция, возможно, связанная с нарушением межцентральных взаимоотношений терморегуляторных центров гипоталамуса, опосредуемых опиоидными пептидами.

В старости ослабляется также пищевое поведение, регулирующееся опиатной системой, поскольку агонисты опиатов активируют его, а налоксон тормозит [41]. Авторы отмечают важную роль в механизмах возрастных изменений пищевых реакций снижения количества опиатных рецепторов, опосредующих данную функцию.

Приведенные примеры иллюстрируют, что в результате изменения синаптических механизмов пептидной регуляции в ЦНС при старении нарушаются самые разнообразные физиологические реакции в организме. Однако нейропептиды играют и еще одну важнейшую роль—они обеспечивают механизмы памяти, в значительной степени определяющие старение ЦНС.

Нейропептиды и механизмы памяти при старении

В настоящее время достаточно убедительно показано влияние различных нейропептидов на механизмы нейрональной пластичности, определяющей процессы обучения и памяти [42—44]. Этими свойствами обладают вазопрессин, АКТГ и опиоидные пептиды [42], причем влиянием на интегративную функцию мозга обладает виегипофизарный пул этих пептидов, не имеющий отношения к их гормональным влияниям, а действующий именно как модулятор памяти и обучения, как составная часть их естественных механизмов. Действие вазопрессина на память, очевидно, не является специфическим и связано, с одной стороны, с общестимулирующим действием метаболического типа, сходного с ноотропными средствами, а с другой стороны—с влиянием на катехоламины и серотонинергические нейромедиаторные системы [43]. Содержание вазопрессина уменьшается при старении в гипоталамусе [45, 46] и не изменяется в гипофизе [45], что связывают с нарушением процессов биосинтеза вазопрессина при полноценности его депонирования в гипофизе. С этой точки зрения представляют определенный интерес попытки исполь-

зования этого пептида для коррекции процессов обучения и памяти в старости. Необходимо отметить, что результаты этих исследований на животных представляются гораздо более оптимистичными, чем в клинической практике, что связывают с трудностью учета сопутствующей возрастной патологии у людей и возможными межвидовыми различиями в концентрации и механизмах действия этого нейропептида. В целом, экзогенно вводимый вазопрессин оказывал менее выраженное в человеческом организме и более выраженное у животных положительное влияние на ослабленные при старении механизмы памяти [44, 47]. При этом вазопрессин оказывался эффективным прежде всего на тестах, требующих смысловой переработки информации, а не механического запоминания, а также при выработке условных рефлексов [48].

Пока еще невозможно утверждать, что дефицит вазопрессина в ЦНС непосредственно ответствен за нарушения памяти при старении. Несомненно, что не меньшую роль здесь играют возрастные изменения и в других медиаторных системах, особенно катехол- и холинергических. Однако важным представляется вывод о том, что эффективность вазопрессина как корректора процессов обучения и памяти связана не с диффузной активацией катехоламиновых рецепторов в ЦНС, а только тех из них, которые обеспечивают данную функцию мозга [48].

Что касается действия остальных пептидов как регуляторов высшей нервной деятельности в возрастном аспекте, то такие данные крайне немногочисленны. Данные об эффективности фрагментов АКТГ на процессы обучения в старости [44, 49] носят эмпирический характер, так как практически отсутствуют исследования динамики и особенностей регуляции негормональной фракции АКТГ при старении. Влияние энкефалинов и эндорфинов на обучение и память в настоящее время представляется достаточно спорным—показано как активизирующее, так и угнетающее их действие на эти процессы [50], что, вероятно, зависит от их влияния на различные медиаторные системы, дозы и продолжительности курсового введения. Однако использование антагониста опиатов—наллоксона как фактора регуляции старческих нарушений памяти у людей показало его высокую эффективность [51], что, возможно, связано с активацией дофамин- и адренергических систем мозга вследствие устранения ингибирующего влияния опиатов. Очевидно, этот путь стимуляции ослабленных при старении медиаторных процессов следует признать достаточно перспективным.

Нейропептиды в регуляции функции сердечно-сосудистой системы в старости

При старении наступают существенные изменения нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы. Это приводит к изменению характера реакций системы кровообращения—увеличивается их латентный период, реакции приобретают волнообразный, застойный характер, нередко возникает застойный ответ на действие раздражителя [52].

Стрессовые ситуации нередко ведут к срыву регуляции функций кровообращения, становясь основой развития патологии. В механизме изменений реакций сердечно-сосудистой системы при старении большое значение уделяется сдвигам в центральном звене регуляции функции [53]. Важными при этом представляются изменения в системе нейропептидов. Выше уже упоминалось о гетерогенности возрастных изменений динамики опиатов в различных структурах мозга, в частности—в гипоталамусе [3]. С этим коррелируют данные о неравномерном изменении гемодинамически активных структур гипоталамуса в старости—возбудимость одних из них растет, других—падает, третьих—не изменяется [61]. Можно полагать, что одним из нейрохимических механизмов этих сдвигов является неравномерное изменение обмена нейропептидов. Разнонаправленные изменения возбудимости разных структур гемодинамического центра могут приводить к срыву регуляции функции кровообращения в старости.

С помощью иммуногистохимических и автордиографических методов показано скопление энкефалиноподобных веществ в VII пластине серого вещества спинного мозга, где расположены преганглионарные симпатические нейроны [54], в ядре солитарного тракта, в области дна IV желудочка, в двойном ядре, являющихся центральными звеньями барорецептивного рефлекса [55], в гипофизе [4, 6], некоторых ядрах гипоталамуса [3], то есть в зонах мозга, имеющих непосредственное отношение к вазомоторной регуляции.

Как уже указывалось, при старении выявлены разнонаправленные изменения концентраций эндорфинов и энкефалинов в гипоталамусе и гипофизе. Возможно, этой гетерогенностью концентрации опиоидов во многом объясняется известный факт нарушения центральной регуляции сердечно-сосудистой системы в старости.

Показано присутствие в сердце многочисленных опиоидных рецепторов, участвующих в периферическом контроле сердечной функции и коронарного кровообращения [56].

В различных исследованиях установлена высокая активность энкефалинов и эндорфинов в отношении сердечно-сосудистой системы у животных и человека [57]. Внутривенное введение опиоидных пептидов сопровождается типичной депрессорной реакцией. Гипотензия, вызванная введением энкефалинов, развивается быстро и длится 5—10 мин. Брадикардия сохраняется дольше, чем гипотензивная реакция. Гипотензивное действие опиоидов в равной степени связано с понижением общего периферического сопротивления и снижением минутного объема крови [58].

Показано, что опиоиды снижают артериальное давление за счет влияния на специфические рецепторы в ЦНС. Они нарушают передачу возбуждения в барорефлекторных путях, воздействуя на ядра автономной системы в стволе мозга [59]. Не исключена и периферическая локализация их гипотензивного действия. Опиоидные пептиды стимули-

руют легочные хеморецепторы, что может привести к брадикардии и гипотензии [60]. С этим в определенной мере связано ослабление рефлексов с барорецепторов в старости.

Известно, что наряду со старением в ходе возрастного развития возникает процесс витаукта, направленный на стабилизацию жизнеспособности организма, на сохранение его адаптационных возможностей [61].

Опиоидные пептиды, по-видимому, являются мощной системой, поддерживающей постоянство внутренней среды и компенсацию при возникновении патологии в старческом возрасте. Этот тезис подтверждается как экспериментально, так и клинически.

Налоксон, антагонист опиатов, повышает артериальное давление за счет увеличения общего периферического сосудистого сопротивления только у гипертензивных животных [58], что положительно коррелирует с ростом концентрации опиатов в спинном мозгу гипертензивных крыс. Следовательно, предполагается, что опиоиды, оказывая центральное гипотензивное действие, являются «борющейся» системой при развитии гипертензивной болезни в старости.

В возникновении и развитии как ишемической болезни сердца, так и гипертензивной болезни при старении большое значение имеют факторы внешней среды, воздействующие значительное время на организм человека и ведущие к интенсивным стресс-реакциям. Тяжелый стресс активизирует развитие атеросклероза, вызывает некоронарогенные повреждения миокарда, снижает резистентность миокарда к гипоксии и т. д. Естественно, в организме существуют системы, лимитирующие развитие повреждений при стрессе. Одной из мощных стресслимитирующих систем являются опиоидные пептиды [62].

Показано, что опиоиды являются важнейшим звеном адаптивного ответа организма на стресс: содержание β -эндорфинов повышается после стресса [63, 64], при внутривенном введении β -эндорфин оказывает выраженное действие на кровообращение, вызывая гипотонию и брадикардию [65]. В механизме антистрессорного действия опиоидов лежит способность снижать секрецию и угнетать периферические эффекты ряда гормонов, участвующих в формировании кatabолической фазы стресса, в том числе и катехоламинов.

Данные о повышении уровня эндорфинов в плазме старых животных также свидетельствуют о том, что при развитии ИБС в старости опиоидные пептиды играют важную адаптивную роль. Уже давно известно, что в патогенезе ИБС в старости большое значение имеет нарушение синтеза и метаболизма нейромедиаторов—норадреналина, дофамина и т. д.

Показано, что опиоиды подавляют как пресинаптические механизмы выделения норадреналина [66], так и пути прямого влияния на Ca^{2+} -зависимый процесс секреции медиатора. Блокада β -адренорецепторов препаратами группы пропранолола приводила к понижению уровня эндогенных опиоидов [67]. В клинической практике, в частности в ге-

риатрии, возможно использование препаратов—аналогов опиоидных пептидов. Интересен опыт применения отечественного препарата даларгина у больных ишемической болезнью [68]. Авторы получили клинический эффект в виде снижения артериального давления, приближения минутного объема крови. Препарат хорошо переносился больными с тяжелой стенокардией. Для гериатрической практики очень важным представляется противосклеротическое действие опиоидов. Синтетические аналоги энкефалинов могут рассматриваться как перспективные препараты антиатерогенного типа действия [69].

Существенное значение в развитии сердечно-сосудистой патологии в старости имеет вазопрессин, хотя количество его в гипоталамусе уменьшается с возрастом [45], содержание его в крови нарастает, что, по-видимому, связано с усилением выброса нейrogормона в кровь [67]. Об этом косвенно свидетельствуют и данные об изменении нейросекреции ядер переднего гипоталамуса при старении [70]. Наряду с ростом концентрации вазопрессина в крови нарастает и чувствительность к нему сердечно-сосудистой системы. Большое количество вазопрессина выбрасывается при стрессе [70]. Все это приводит к тому, что в старости нарастает роль вазопрессинового компонента в развитии патологии сердечно-сосудистой системы, в частности коронарной недостаточности.

В последние годы из гипоталамуса был выделен ряд нейропептидов с выраженной кардиотропной активностью, в частности нейrogормон С и кардиоактивный гексапептид, обладающие значительной коронарорасширяющей способностью [71, 72]. Данное открытие подтверждает важную роль нейропептидов в регуляции деятельности различных звеньев сердечно-сосудистой системы и свидетельствует о необходимости расширения исследований возрастных аспектов данной проблемы.

Итак, к настоящему времени накоплен достаточный материал, свидетельствующий о том, что в процессе старения изменяется система нейропептидов, их соотношение в мозгу, количество и родство специфических рецепторов к ним. Эти сдвиги играют, очевидно, определенную роль в возрастных изменениях функционального состояния мозга и нервной регуляции физиологических систем организма. Вместе с тем, до самого последнего времени не были сопоставлены сдвиги физиологических реакций в старости и обмен нейропептидов, не изучены сдвиги нейропептидов при моделировании патологических состояний на старых животных, возрастные изменения нейропептидов мозга при действии других физиологически активных веществ—гормонов и медиаторов. Изучение особенностей обмена пептидов в мозгу важно не только для понимания механизмов его возрастных изменений, но и для разработки средств предупреждения их развития.

NEUROPEPTIDES IN AGING

BUCHINSKY S. G., FROLKIS V. V.

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

The current ideas about the peculiarities of the neuropeptide regulation in aging are summarized and analyzed. Various aspects of the effect of neuropeptides on the brain transmitter systems are considered. The possible mechanisms of their modulatory action on individual links of the central neurohumoral regulation in aging and their role in the development of age-dependent pathology are discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang H.-Y. T.—In: Dynamics of neurotransmitter function (ed. I. Hanin), p. 109—119, N. Y., Raven Press, 1984.
2. Коже Б. М., Вейман Е. Р., Су Т. П., Осман О. Г., Голдштейн А.—В кн.: Эндорфины (под ред. Е. Козга и М. Трабуччи), с. 185—191, М., Мир, 1981.
3. Dupont A., Savard P., Merand Y., Labrie F., Boissier J. R. Life Sci., v. 29, p. 2317—2322, 1981.
4. Tang F., Tang J., Chou J., Costa E. Life Sci., v. 35, p. 1005—1014, 1984.
5. Barden N., Dupont A., Labrie F. Brain Res., v. 208, p. 209—212, 1981.
6. Forman L. J., Sonntag W. E., Van Vugt D. A., Mettes J. Neurobiol. Aging, v. 2, p. 281—284, 1981.
7. Missale C., Govoni S., Croce L., Bosto A., Spano P. F., Trabucchi M. J. Neurochem., v. 40, p. 20—24, 1983.
8. Steger R. W., Sonntag W. E., Van Vugt D. A., Forman L. J., Mettes J. Life Sci., v. 27, p. 747—753, 1980.
9. Missale C., Govoni S., Casteletti L., Spano P. F., Trabucchi M. Brain Res., v. 262, p. 160—162, 1983.
10. Pernow B. Pharmacol. Rev., v. 35, p. 85—141, 1983.
11. Ghatei M. A., Bloom S. R., Langevin H., McGregor G. P., Lee Y. C., Ardian T. F., O'Shaughnessy D. J., Blank M. A., Utenthal L. O. Brain Res., v. 293, p. 101—109, 1984.
12. Buck S. H., Desmukh P. P., Burks T. F., Yamamura H. I. Neurobiol. Aging, v. 2, p. 257—264, 1981.
13. Buck S. H., Burks T. F., Yamamura H. I. Gerontology, v. 28, suppl. 1, p. 25—34, 1982.
14. Rossor M. N.—In: Integrative Neurohumoral Mechanisms (ed. L. Endroczi), p. 457—462, Amsterdam, Elsevier, 1983.
15. Буцаев В. М., Равский К. С. Успехи физиол. наук, т. 13, № 2, с. 65—92, 1982.
16. Смагин В. Г., Виноградов В. А., Булдаков С. А. Лиганды опийных рецепторов М., Наука, 1983.
17. Jacob J. J. C., Ramabadran K. Pharmacol. Ther., v. 14, p. 177—196, 1981.
18. Palmer M. R., Seiger A., Groffer B., Olson L. Federat. Proc., v. 42, p. 2934—2945, 1983.
19. Голухин О. В., Жариков С. П., Титов М. П., Беспалова И. Д., Буланцев А. Ю., Паницкий Г. Р. Докл. АН СССР, т. 277, № 3, с. 742—745, 1984.
20. Pollard P., Llorens-Cortes C., Scheartz J. C. Nature, v. 268, p. 745—747, 1977.
21. Бурчинский С. Г. Нейрохимия, т. 5, № 3, с. 295—305, 1984.
22. Jensen R. A., Messing R. B., Spichler V. R., Martinez J. L., Vasquez B. J., McCaugh G. L. Peptides, v. 1, suppl. 1, p. 197—201, 1980.
23. Chan S. H. H., Lat Y. Y. Exp. Neurol., v. 75, p. 112—119, 1982.

24. *Kavaliers M., Hirst M., Teskey L. C.* Life Sci., v. 32, p. 2279—2287, 1983.
25. *Roth G. S.*—In: The Aging Brain (ed. E. Giacobini), p. 203—209, N. Y., Raven Press, 1982.
26. *Messing R. B., Vasquez B. J., Spiechler V. R., Martinez J. L., Jensen R. A., Rigter H., McGaugh G. L.* Life Sci., v. 26, p. 921—926, 1980.
27. *Jensen R. A., Messing R. B., Martinez J. L., Vasquez B. J., Spiechler V. R., McGaugh G. L.*—In: Endogenous peptides and learning and memory processes (eds. J. L. Martinez, R. A. Jensen, R. B. Messing, H. Rigter, G. L. McGaugh), p. 463—478, N. Y.—London, Academic Press, 1981.
28. *Hess J. D., Joseph J. A., Roth G. S.* Neurobiol. Aging, v. 2, p. 49—54, 1981.
29. *Каренци А., Фриджени В., Делла Бесса Д.*—В кн.: Эндорфины (под ред. Э. Коста, М. Трабуччи), с. 264—269, М., Мир, 1981.
30. *Messing R. B., Vasquez B. J., Samaniego B., Jensen R. A., Martinez J. L., McGaugh J. L.* J. Neurochem., v. 36, p. 734—787, 1981.
31. *Stefano G. B.* Cell. Molec. Neurobiol., v. 1, p. 343—350, 1981.
32. *Hoskins B., Ho I. K.* Neuropeptides, v. 5, p. 61—64, 1984.
33. *Mishra R. K.* Progr. Neuropsychopharmacol., v. 7, p. 437—442, 1983.
34. *Agnati L. F., Fuxe K., Battistini N., Benfenati F.* Acta physiol. scand., v. 120, p. 465—467, 1984.
35. *Moricca A., Arcuri E.*—In: The Aging Brain (eds. G. Barbagallo—Sangiorgi, A. N. Exton—Smith), p. 315—322, N. Y.—London, Plenum Press, 1983.
36. *Glowinski I. G., Torrens Y., Beaujouan J. C.*—In: Substance P in the nervous system (eds. R. Porter, M. Connor), p. 231—295, London, Pitman, 1982.
37. *Jones R. S. G., Olpe H.—R.* Neurosci. Lett., v. 50, p. 31—36, 1984.
38. *Middough L. D., Kupetunovic I. M., Sweeney D. I., Ingram D. K.* Neurobiol. Aging, v. 4, p. 321—326, 1983.
39. *McDougal J. N., Marques P. R., Burks T. F.* Life Sci., v. 28, p. 137—145, 1981.
40. *Murphy M. T., Lipton J. M.* Neurobiol. Aging, v. 4, p. 187—190, 1983.
41. *Gosnell B. A., Levine A. S., Morley J. F.* Life Sci., v. 32, p. 2793—2799, 1983.
42. *Ашмарин П. П.* Патол. физиология и эксперим. терапия, № 4, с. 13—17, 1982.
43. *Морозов Г. В., Ивацкий А. М.* Вопр. мед. химии, т. 30, № 3, с. 63—68, 1984.
44. *De Wied D., Van Ree J. M.* Life Sci., v. 31, p. 709—719, 1982.
45. *Zbuzek V. K., Zbuzek V., Wu Wen-Hsien.* Exp. Gerontol., v. 18, p. 305—311, 1983.
46. *Sladek J. R.* Psychopharmacol. Bull., v. 19, p. 317—320, 1983.
47. *Burtus R. T., Dean R. L., Beer B.* Psychopharmacol. Bull., v. 19, p. 168—184, 1983.
48. *Морозов Г. В., Ивацкий А. М., Стрелец В. Б., Арсучлова О. К., Пирогова Е. К., Новиков Е. М.* Физиол. журн. СССР, т. 70, № 7, с. 990—996, 1984.
49. *Rigter H., Delft A. M. L., Pigache R. M.*—In: Integrative Neurohumoral Mechanisms (ed. L. Endroczi), p. 449—456, Amsterdam, Elsevier, 1983.
50. *Olson G. A., Olson R. D., Kastin A. J., Coy D. H.* Peptides, v. 1, p. 355—379, 1980.
51. *Reisberg B., Ferris S. H., Anand R., Mir P., De Leon M., J. Roberts E.* Psychopharmacol. Bull., v. 19, p. 45—47, 1983.
52. *Коркушко О. В.* Сердечно-сосудистая система и возраст, М., Медицина, 1983.
53. *Фроликис В. В., Белзиков В. В., Шевчук В. Г.* Кровообращение и старение, Л., Наука, 1984.
54. *Sar M., Stumpf W. E., Miller K. J. J.* Comp. Neurol., v. 182, p. 17—37, 1978.
55. *Elder R., Hukfelt T., Johansson O.* Neuroscience, v. 1, p. 349—351, 1976.
56. *Weine E., McKnight A. T., Corbett A. O., Kosterlitz H. W.* Neuropeptides, v. 5, p. 453—456, 1985.
57. *Bernton E. W., Long I. B., Holaday J. M.* Federat. Proc., v. 44, p. 290—299, 1985.

58. Медведь О. С.—В кн.: Фармакология кардиотропных средств, с. 130—144, М., Медицина, 1984.
59. Reid J. L., Rubin P. C., Petty M. A. Clin. Exp. Hypertension, v. 6 A, p. 107—120, 1984.
60. Preiffer N., Illes P. Trends Pharmacol. Sci., v. 5, p. 419—425, 1984.
61. Frolkis V. V. Aging and Life-Prolonging Processes, Wien—N. Y., Springer-Verlag, 1982.
62. Месерсон Д. Э. Бюл. ВКНЦ АМН СССР, т. 8, № 1, с. 31—43, 1985.
63. Cusale G., Puorini M., Cuzzoni G. Gerontology, v. 31, p. 101—106, 1985.
64. Souza E. B., Van Loon C. R. Endocrinology, v. 116, p. 1577—1586, 1985.
65. Вальдман А. В., Медведь О. С., Титов М. И.—В кн.: Вазоактивные пептиды, с. 13—15, София, Медицина, 1980.
66. Schottelmeer A. M., Mulder A. H. Eur. J. Pharmacol., v. 105, p. 129—130, 1984.
67. Berkenbosch F., Vermes I., Jilders J. J. Endocrinology, v. 115, p. 1051—1054, 1984.
68. Самаренко Н. Б., Карпов Ю. А. Бюл. ВКНЦ АМН СССР, т. 6, № 2, с. 96—98, 1983.
69. Слепушкин В. Д., Золосв Г. К., Хавинсон В. И., Морозов В. Г., Титов М. И. Тезисы докл. Международной конф. по превентивной кардиологии, Москва, с. 238, 1985.
70. Frolkis V. V., Golovchenko S. F., Medved V. I., Frolkis R. A. Gerontology, v. 28, p. 290—303, 1982.
71. Галоян А. А. Вопр. биохимии мозга, т. 13, с. 9—38, Ереван, Изд-во АН АрмССР, 1979.
72. Galoyan A., Srapionian R. Neurochem. Res., v. 8, p. 1511—1535, 1983.

Поступила 21. XI 1986