

HEADOXUMUS T. 9, № 1, 1990

MILK 576,311.347.2/3:612 6

МЕМБРАННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАННЯ МНТОХОНДРИЙ Н ГИДРОЛИЗА АТР В ГОМОГЕНАТАХ МОЗГА КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

ЛЕМЕШКО В. В., СТРЕЛЯНЫЛ С. М.

Харьковский государственный университет им. А. М. Горького

Исследовали функциональное состояние митохондрий мозга 1-, 3-, 12- и 24-месячных крые непосредственно в гомогенатах ткани. Установлено, что с позрастом практически не изменяются интенсивность дыхания и степень его сопряжения с окислительным фосфорилированием, величина коэффициентов регуляции дыхания олигомищином и 2,4-динитрофенолом (ДНФ), скорость гидролиза АТР гомогенатами в различных условиях инкубации—с мg²+ и без Mg²+, с ДНФ и без ДНФ, с Сле+ и без Са²+. Полученные данные свидетельствуют, что в мозгу при старении не происходит существенных нарушений механизма митохондриального энергенческого сопряжения и общей активности различных систем утилизации энергии АТР.

Снижение функциональных возможностей организма при старении часто связывают с повреждением биомембран [1, 2]. Ранее в нашей лаборатории были получены данные, свидетельствующие о том, что возрастная структурно-функциональная перестройка мембраи митохондрий и эндоплазматического ретикулума печени, в том числе уменьшение интенсивности ПОЛ, в значительной мере обусловлены изменением нейрогормональной регуляции [3, 4]. Это может указывать на важную, пейсмекерную роль определенных структур мозга в проявлении старения периферических органов и тканей [5, 7]. Однако характер и механизмы метаболических и структурных нарушений нейронов при старении организма на уровне внутриклеточных мембранных структур изучены недостаточно.

Предполагается, что одной из причии ограничения функциональных возможностей мозга в старости является нарушение энергетического метаболизма [8, 9]. Вместе с тем, данные о возрастных изменениях дыхания, окиелительного фосфорилирования и других свойств митохондриальных мембран мозга противоречивы [10—14]. Ввиду недостаточной изученности роли различных цитоплазматических факторов в регуляции окиелительных процессов в мозгу представляет интерес более детальное изучение возрастных изменений энергетического обмена, мембранной регуляции активности дыхательной цени и скорости гидролиза АТР непосредственно в гомогенатах, тем более, что имеются данные о возможности появления в старости в ткани

мозга интибиторов метаболических процессов, которые теряются в

ходе фракционирования гомогенатов [15].

Целью настоящей работы явилось определение оптимальных условий инкубации гомогенатов мозга, при которых в максимальной степени проявлялась бы зависимость скорости дыхания и гидролиза АТР от изменения проинцаемости виутренней мембраны митохондрий для нонов водорода и изучение в этих условиях возрастных изменений активности дыхательной цепи, системы энергетического сопряжения и АТРазной активности.

Материалы и методы

В опытах использовали крыс-самнов линии Wistar 1-, 2-, 12- и 24-месячного возраста. После деканитации животного мозг (кроме заднего и продолговатого) извлекали и помещали на измельченный сахарозный лед (0,25 М сахароза). Охлажденный мозг продавливали через пресс и гомогенизировали в соотношении 2:3 в среде слелующего состава: 0,25 М сахароза, 1 мМ трилон Б, 10 мМ трис-НС1 буфер, рН 7,4. Время гомогенизации—30 с при 800 об/мин тефлонового пестика.

Дыхание измеряли полярографическим методом в базовой среде, содержащей (в мМ): сахароозу—100, КС1—75, КН₂РО₄—10, MgCl2-2, трис-HCl буфер-10, pH 7.4, 30 мкл гомогената. Донолинтельно в среду вносили субстраты и другие добавки в зависимости от схемы опыта: 5 мМ сукципат, 2,5 мМ малат +5 мМ глутамат или пируват. 1 мМ NADH, 1 мМ ЭГТА, 1 мг обезжиренного БСА («Serva», ФРГ), 1 мкМ ротенов, 1 мкг одигомицина, 20 мкМ цитохром С, 25, 50 и 75 мкМ 2,4-динитрофенол, 400 мкМ АДР. Общий

объем среды-0,84 мл.

АТРазную активность измеряли потенциометрическим методом по скорости закисления среды инкубации [16]. Состав среды инкубации: 100 мМ сахароза, 75 мМ КСІ, 3 мМ трис-НСІ буфер, рН 7,5, 150 мкМ ЭДТА, 30 мкл гомогената, при общем объеме-1,68 мл. Дополнительно в среду вносили в зависимости от схемы опыта 1 мМ ATP (при измерении активности без экзогенного Mo2:), 1 мМ ATP+ 1 мМ MgCl2 или CaCl2, 50 мкМ ДНФ, 4 мкг олигомицина. Для кав полную систему вносили 120 мкМ КН2РО4 с либровки шкалы каждой добавкой.

Все измерения проводили при температуре 37°. Белок измеряли

по Lowry и соавт, в модификации Miller [17].

Результаты исследования

Изучение функционального состояния митохондрий испосредственно в гомогенатах мозга представляет определенные трудности, связанные с наличием в такой сложной спетеме жирных кислот и жирорастворимых визкомолекулярных соединений, новов Сп2- и других компонентов, способных вызывать разобщение или даже ингибирование дыхания. Ряд методических трудностей может быть исключен введением в среду инкубации соединений, в частности БСА и ЭГТА, специфически связывающих указанные вещества, мешающие изучению системы энергетического сопряжения митохондрий.

На рис. 1, а приведены четыре парианта кривых потребления кислорода гомогенатами мозга при окислении глутамата с малатом

в средах, отличающихся наличием БСА и ЭГТА. Видно, что наличие этих соединений в среде обеспечивает достаточно высокие значения дыхательного контроля, порядка 6, коэффициента пигибирования фосфорилирующего дыхания олигомицином (Ко), порядка 10, и коэф, фициента стимуляции олигомицинрезистентного дыхания равобщителем (Кр), порядка 10—12.

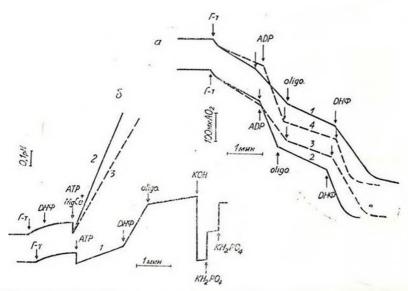


Рис. 1. Кривые потребления кислорода при окислении глутамата с малатом (а) и гидролиза ATP (б) гомогенатами мозга крыс при различных условиях инкубации. а: 1—6ез БСА и ЭГТА, 2—с ЭГТА, 3—с БСА, 4—с БСА и ЭГТА; б: 1—6ез Mg²+ 2-с Mg²+, 3—с Ca²+ без Mg²+

Изучение возрастных изменений дыхания гомогенатов было проведено для двух вариантов условий инкубации—с БСА и без него—в средах, содержащих ЭГТА. Учитывая, что БСА может связывать олигомиции и разобщитель, уменьшая их действующие концентрации, олигомиции добавляли с некоторым избытком, но в обоих средах в одинаковом количестве, а ДНФ вносили в виде трех последовательных добавок до конечных концентраций 25, 50 и 75 мкМ. В расчет принималась максимальная скорость разобщенного дыхания, которая при окислении инрувата с малатом, а также сукцината наблюдалась при 25 мкМ ДНФ в среде без БСА и при 50 мкМ ДНФ—в среде, содержащей БСА.

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, интенсивность митохондриального дыхания в состоянии 3 по Чансу в гомогенатах мозга практически не изменяется при старении крые независимо от субстрата окисления. Не наблюдалось синжение скорости потребления, кислорода и в разобщениом состоянии при окислении сукцината или глутамата с малатом, однако при использовании пирувата с малатом проявлялось отчетливое, хотя и небольшое, уменьшение скорости окисления между 1- и 3-месячным возрастом. По-видимому, в нубертатный период развития реализация максиманьной активиости дыхательной цепи лимптируется активностью перепосчика адениинуклеотидов. Вероятность того, что его активность в данном случае частично заингибирована жирными кислотами можно исключить по

Таблица 1
Интенсивность дыхания гомогенатов мозга крыс разного возраста
в метаболических состояниях митохондрий 4 и 3 по Чанеу
и разобщенном состоянии (3р) и средах с БСА (+)
и без БСА (—) (n=13÷24)

Метиболи- ческое состоянче	Субстрат окисления	БСА	Интенсивность дыхания, натом 0 мг белка . мин				
			1 месяц	3 месяна	12 месяцев	24 месяна	
Состояние 4	глутамет — малат пирунат - мэлэт сукеннат	+ +	11,2±0,4 14,3±0,6 12,5±0,4 16,7±0,6 16,7±0,4 22,3±0,6	10.8±0.4 14.4±0.4 11.2±0.4 14.7±0.5 16.4±0.5 21.2±0.5	10.3+0.4 13.5+0.5 10.4+0.2 13.8+0.4 15.4+0.5 21.1+0.7	9,9+0,4 13,0+0,5 10,5+0,5 13,7+0,5 15,2+0,8 19,5+0,7*	
Состояние 3	глутамат — малат пируват — малат сукцинат	- - - - - -	66.0+1.1 61.6+1.7 68.0+2.0 67.0+1.7 56.2+1.4 56.3+1.4	64.0+2.0 63.3+1.4 67.0+2.5 62.8+2.8 57.5+1.3 56.5+1.5	66.0+1.3 62.0+1.5 (2.3+1.5 63.0+1.2 53.2+1.5 54.7+1.6	63.0+1.1 58.0+1.8 65.6-1.3 63.6+1.8 54.3+2.0 52.5+1.3	
Состояние Зр	глутамат малат ппруват малат сукцинат	+1+1+1	69.5±2.3 65.2 - 2.6 76.1±2.9 79.6±3.8 51.8±1.3 52.2±1.4	66.0+2.2 68.1+1.8 68.2+2.7* 66.8+3.4* 52.4+1.5 50.7±1.3		62.5±1.6 62.6±1.6 64.1±1.9* 64.4±2.0* 49.1±1.9 46.9±1.5	

Примечание, *p<0.05 по отношению к данным для 1-месячного возраста.

той причине, что наличие БСА в среде инкубации не оказывало существенного влияния на интенсивность дыхания в состоянии 3 ни в одной из возрастных групп животных. Вместе с тем, скорость потребления кислорода в состоянии 4 по Чансу значительно снижалась при наличии в среде инкубации БСА (табл. 1), что, вероятно, объясияется связыванием каких-то эндогенных разобщающих факторов, возможно, свободных жирных кислот, но не ингибированием дыхательной цепи. Степень уменьшения интенсивности дыхания в состоянии 4 при добавлении в среду инкубации БСА практически не различалась для разных возрастных групп и субстратов окисления и составляла 31±1%.

Как видно из приведенных данных (табл. 1), интенсивность дыхания в состоянии 4 в гомогенатах мозга старых крые была достоверно ниже, хотя и не значительно, по сравнению с 1-месячными, что относится прежде всего к окислению сукинната и пирувата с малатом в среде без БСА. Сходиые данные были получены и для одигомицинрезистентного дыхания (рис. 2). По-видимому, одной из причин этого факта является повышенная концентрация эндогенных разобщающих факторов, которые легко связываются БСА, в гомогенатах 1-месячных крыс.

Величина дыхательного контроля (ДК) при окислении глутамата с малатом гомогенатами мозга 12- и 24-месячных крыс в среде с БСА (табл. 2) была выше, чем у 1- и 3-месячных. При окислении 50

пирувата с малатом в среде с БСА максимальные значения ДК наблюдались у старых животных. В среде инкубации, не содержащей БСА, величина ДК была ниже, чем в среде с БСА, но и в этих условиях у 12- и 24-месячных крыс она была выше, чем у 1-месячных: При окислении сукцината возрастных различий ДК не наблюдалось.

Таблица 2 Дыхательный контроль, коэффициент нигибирования дыхания олигомицииом (Ku) и коэффициент последующей стимуляции дыхания разобщителем 2.4-дипитрофенолом (К п) в гомогенатах мозга крые разного возраста (n=13+24)

Измер. пара- метр	Субстрат окисления	BCA	Величина измеряемого параметра по позрастам				
			1 месяц	3 месяца	12 месянев	24 месята	
ДК	глутамат 1- малат пируват малат сукцинат	+ 1 + 1 + 1	6,0+0.2 4.0+0.1 5,5+0.1 4.0+0.1 3.4+0.1 2.5-1-0.1	6 0+0.1 4.4+0.1 ⁴ 6.0+0.2 4.3+0.2 3.5+0.1 2.6+0.1	6.6+0.2** 4.7+0.2* 6.0+0.1* 4.6+0.1* 3.5+0.1 2.4+0.1	6.5 ±0.2** 4.5±0.1* 6.4±0.3* 4.7±0.1* 3.6±0.1 2.7±0.1	
Ко	глутамат мллат инрупат тмллат сукцинат	+ -+	9.8:0.9 6.3:0.5 9.5:0.7 6.5:0.5 4.3:0.3 3.1:0.2	10.8+1.1 5.9+0.4 9.5+0.6 6.5+0.4 4.4+0.4 3.2+0.2	10.4+0.9 7.6+0.8 9.5+0.7 6.7+0.4 4.4+0.3 3.7+0.3	11.7+1.0 6.9+0.5 10.2+0.7 7.1+0.4 4.5+0.3 3.6+0.2	
Кр	глута ат - мэлэт пирунат - малат сукцин т	+1 +1 +!	10.4+1.1 6.7+0.6 10.5+0.7 7.5+0.5 4.0+0.2 2.9+0.14	11.3±1.3 6.4±0.5 9.7±0.6 6.8±0.4 4.0±0.3 2.9±0.2	10.7+0.9 7.5+0.7 9.8+0.7 6.8+0.3 4.0+0.2 3.3+0.3	12.3+1.3 7.5+0.6 10.1+0.7 7.2+0.4 4.2+0.3 3.2+0.2	

Примечание. *p<0,02 по отношению к данным для 1-месячного возраста, **<0.05 по отношению к данным для 3-месячного возраста.

Значения коэффициентов ингибирования фосфорилирующего дыхания гомогенатов мозга старых крыс олигомицином (Ко) были не инже, чем у молодых. Сказанное в равной степени относится и к коэффициенту стимуляции одигомиципрезистентного дыхания разобщителем динитрофенолом (Кр) (табл. 2).

Таблица 3 Интенсивность дыхания гомогенатов мозга крыс разного возраста в различных условиях шикубании при последовательном внесении добавок NADH, ротенона, сукцината, 2,4-динитрофенола и цитохрома С (n=8)

Условия инкубания интененвность дыхания, натом 0 мм белка, мин (последовательное вне 3 мезяца 1 stecars 12 чесянев 24 метяца сение добавок) 9.6 + 0.7 н о синые суб траты 11.3 ±0.6 9.3+0.7 8.1+0.7* 11..1+1.0 14.0+1.0 + NADH 17.6 ± 0.4 15.6+0.6* 4- ротенон + сука пат, ротенов 22.7+0.5 22.6 ± 1.1** 20.1+0.8* 18.9 + 0.8 + $\Pi H \Phi$ 60.8±1.7 62.0±1.9 59.4+3.2 5 \ . 0 + 3 · 0 53.9 ± 2.9

Примечание. *р<0,05 по отношению к данным для 1-месячного возраста, **р<0,02 по отношению к данным 24-месячного возраста.

64.3+3.0

61.0+3.4

импохром і

58.4+2.7

При другой схеме регистрании дыхания определяли скорость окисления эплогенных субстратов, NADH, затем, досле практически полного ингибирования дыхания ротеноном, измеряли скорость окисления сукципата, без и в присутствии ДНФ, а также после добавления экзогенного цитохрома С. Результаты приведены в табл. 3. Как видио из полученных данных, в гомогенате мозга 1-месячных крыс несколько повышена скорость окисления эпдогенных субстратов, тогда как добавка NADH приводит к одинаковому приросту скорости поглощения кислорода во всех возрастных группах. Полное интибирование дыхания ротеноном свидетельствует о том, что в митохондриях мозга роль внешнего пути окисления NADH пезначительна. Возрастная зависимость скорости окисления сукципата при данной схеме опытов не отличалась от предыдущей. Добавление цитохрома С не приводило к существенному повышению активности дыу хательной цени, что не позволяет говорить о сколь-инбудь значитель-

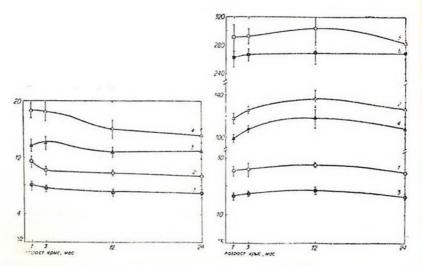


Рис. 2. Интенсивность одигомиципрезистептного дыхания (V₀) гомогенатов мозга крыс разного возраста (натом О/мг белка-мин) n=13+24. 1, 2—при окислении пирувата+малата; 3, 4—при окислении сукципата; 2, 4— п среде без БСА; 1, 3—в среде с БСА

Рис. 3. АТРазная активность (А) гомогенатов мозга крыс разного возраста (натом Фи/мг белка-мин; n=5+6). 1—в среде без Mg^{2+} и ДИФ; 2—в среде без Mg^{2+} с ДИФ; 3—олигомиципирезистентная в среде без Mg^{2} с ДИФ; 4—олигомиципирезистентная в среде без Mg^{2-} и ДИФ; 6—в среде с Ca^{2} и ДИФ

ном повреждении внешней мембраны митохондрий в процессе гомогенизации мозга.

Изучение екорости ферментативного гидролиза АТР в гомогенатах мозга крые разного возраста исследовали в средах, различаю-

щихся наличием Мg2+ и Са2+. Схемы разных постановок опытов при регистрации АТРазной активности показаны на рис. 1, б. В средах с Mg²⁺ или Са²⁺ величина активности почти втрое превышала таковую в среде без этих нонов. В среде без Муг гидролиз АТР осуществляяся почти всецело олигомициичувствительной Н+-АТРазой митохондрий с участием матриксного эндогенного Мед. Надо отметить, что в гомогенатах сердца, например, величина ЛНФ-стимулируемой олигомицинчувствительной активности в среде без была не ниже, чем в среде с Mg2+ [18]. Такие же данные были получены и для гомогенатов нечени. Сказанное для гомогенатов сердца и печени справедливо и для гомогенатов мозга, поскольку данные согласуются со скоростью фосфорилирующего дыхания, и тем более важно для избирательного измерения элигомицинчувствительной Н+ АТРазной активности митохондрий, что в гомогенатах мозга, в отличне от сердца и нечени, в средах с Mg²⁺ проявляется очень высокая скорость гидролиза АТР другими АТРазами, ввиду известной специфичности тканей.

Как видно из данных, приведенных на рис. 3, общие Mg^{2} - и Ca^{2+} -зависимые АТРазные активности гомогенатов мозга в средах с ДНФ не изменяются с возрастом крыс и практически не различаются между собой. Не выявлено также существенных возрастных различий АТРазной активности и в среде без Mg^{2+} , как общей ДНФ-стимулируемой, так и ее олигомициичувствительной составляющей; надо лишь отметить несколько более высокий уровень этих активностей в среднем возрасте крыс. В среде без Mg^{2+} и без ДНФ АТРазная активность, в том числе и олигомициичувствительная, тоже не зависела от возраста крыс. Поскольку величина последней в указанных условиях измерения всецело определяется проницаемостью внутренией мембраны митохопдрий для изнов водорода, приведенные данные не позволяют судить о сколь-инбудь значительных структурчых нарушениях мембраны при старении организма.

Обсуждение результатов

Нейроэндокринный подход к анализу механизмов старения животных и человека является, очевидно, наиболее всеобъемлющим и последовательным, поскольку включает в себя системный, клеточный и субклеточный уровни исследований, а также позволяет принимать во виимание влияние факторов окружающей среды [7]. Многие возрастные нарушения физиологических функций и структурно-метаболические особенности клегок периферических органов могут быть объяснены изменением нейроэндокринной регуляции. В этой связи представляет питерес выяснение механизмов старения самой нервной ткани. В работах некоторых авторов высказывались предположения о том, что нарушение биоэнергетических процессов в нейронах может быть одной из важных причии старения, спижения устойчивости организма к стрессорным воздействиям [8, 12], на том основании, что

при старении значительно снижается активность дыжательной цепи [8, 12] и содержание цитохромов в митохондриях [12]. По данным других исследователей (см. ссылки к работе Chiu, Richardson [8]), при старении снижается и содержание самих митохондрий в клетках. Это должно было бы приводить к снижению интенсивности тканевого дыхания еще более значительному, чем для изолированных митохондрий. Однако, как видио из полученных данных (тасл. 1, 3), существенных изменений скорости потребления кислорода гомогенатами ткани мозга при старении крыс не происходит.

В работе [19] не было обнаружено возрастных различий интенсивности дыхания синантосомной фракции гомогенатов мозга при окислении глутамата, сукцината или с-кетоглутарата. Не обнаружено значительных изменений активности дыхательной цени и дыхательного контроля митохондрий мозга при старении мышей [10]. Вместе с тем, при отсутствии различий в величинах дыхательного контроля и коэффициента фосфорилирования в митохондриях мозга 2- и 24-месячных крыс [13, 14], у старых животных наблюдалось уменьшение скорости окисления глутамата или глутамата с мала-

TOM.

Об отсутствии существенных возрастных изменений активности систем утилизации эпергии АТР в мозгу крыс свидетельствуют полученные данные (рис. 3) об относительной стабильности различ-Мg2+, Са2+ зависимых, ДНФ-актиных АТРазных активностей: вируемой одигомициичувствительной и активности, контролируемой структурным состоянием, а именно конной пропицаемостью внутреннен мембраны митохопдрий. Эти данные не позволяют предполагать, что в мозгу старых крыс митохондриальные мембраны более повреждены, чем у молодых, тем более, что скорость генерации свободных радикалов этими органеллами с возрастом сильно снижается [19], а интенсивность свободнорадикального окисления липидов в гомогенатах мозга по меньшей мере не повышается [20]. Не выявлено различий Mg² - ATРазной активности гомогенатов и мg² . ДНФ-АТРазной активности митохондрий мозга 6-8 и 24-26-месячных крыс [11, 21]. С возрастом не происходит снижения Na , К+-АТРазной активности микросом мозга [5].

Вместе с тем, имеются данные о том, что при старении происходит синжение скорости поглощения удет синантосомами старых крыс, что связано с уменьшением активности системы транспорта в митохондриях [22-24]. Предполагается, что этим можно объяснить ухудшение памяти, способности к обучению и нарушение нейроэндокринной регуляции физиологических функций в старости. Принимая во внимание результаты настоящей работы и данные других исследоватолей об отсутствии существенных возрастных изменений активности дыхательной нени, степени сопряжения дыхания с окислительным фосфорилированием, а также общей активности систем утилизации энергии АТР и мозгу, можно сделать вывод,что отмеченное в литературе уменьшение активности системы транспорта Са2+ в митохондрии при старении крыс весьма специфично [22, 24], что механизмы старения мозга реализуются более отчетливо на уровне регуляторных систем, в частности на уровне Ca2+-регуляции энергетического обмена, чем путем повреждения непосредственно биоэпергетических механизмов, что согласуется с выводом о гормональпой обусловленности возрастили структурно-функциональной нерестройки биомембран периферических тканей [3].

MEMBRANE REGULATION OF MITOCHONDRIAL RESPIRATION AND ATP HYDROLYSIS IN BRAIN HOMOGENATES OF RATS OF VARIOUS AGE

LEMESHKO V. V., S RELYANY S. M.

A. M. Gorky State University, Kharkov

Functional states or brain mitochondria of 1-, 3-, 12- and 24-months old rats were examined directly in tissue homogenates. We found that respiration intensity, the extent of oxidative phosphorylation coupling, and the coefficient of respiration control by ofigomycin and 2,4 DNP as well as the rate of ATP hydrolysis were practically age-independent under different conditions of homogenate incubation (with or without Mg²⁺, DNP or Ca²⁺). The data obtained do not point out to any essential disturbance of mitochondrial energy coupling mechanism and overall activity of various ATP utilization systems in aging rat brain.

ЛИТЕРАТУРА

- Harman D. Relat. bettween. Norm. Aging and Disease Symp., Amer. Aging Actsoc., Sept., 1982, p. 45-84. New York, 1985.
- 2. Фролькие В. В. Физиол, жури., т. 30, № 5, с. 559-566, 1984.
- 3. Лемешко В. В. Автореф. докт. дис., Минск, 1983.
- Лемешко В. В., Бабенко И. А., Попова Л. Я., Белостоцкая Л. И., Козлова Е. В., Култаева Е. В., Бровкович В. М., Цымбал Л. В. Укр. бнохим. жури., т. 58, № 1, с. 63—68, 1986.
- Lestie P. B., Mase-Shung L., Landfield P. W. Amer. J. Physiol., v. 247, No. 5, R850-- R855, 1984.
- Timiras F. S. Relat, between Norm, Aging and Disease Symp., Amer. Aging Assoc., Sept. 1982, p. 151-156. New York, 1985.
- 7. Meites J., Goya R., Takahashi S. Exp. Gerontol., v. 22. № 1, p. 1-15, 1987.
- 8. Chiu Y. J. D., Richardson A. Exp. Gerontol., v. 15, № 6, p. 511--517, 1980.
- 9. Smith C. B. Trends Neurosci., v. 7, No 6, p. 203 203, 1984.
- Weindruch R. H., Cheung M. K., Vertty A. M., Waleord R. L. Meth. Ageing and Develop, v. 12. No. 4, p. 375-392, 1980.
- 1. Потапенко Р. И. Укр. бнохим. журн., т. 55. № 5, с. 563-566, 1983.
- Floyd R. A., Harmon H. J., Nank S. K. Biophys. J., v. 45, № 2, Pt. 2, p. 298, 1984.
- B., i. F., Michel R., Rossignol P. Mech Age ng and Develop., v. 26, No. 2-3, p. 277-282, 1984.
- Vitorica J., Clark A., Marchado A., Satrustegui J. Mech. Ageing and Develov v. 20, № 3, p. 255-256, 1985.
- 5. Априкян Г. В., Паронян Ж. А., Мкртиян Г. А., Адунц Э. Г. Всесоюзный симнознум «Молекулярные и клеточные механизмы старения, 1981, Тезисы докл., Киев, с. 13—14, 1981.
- 6. Болдырев А. А. В ки.: Транспортные аденозинтрифосфатазы, с. 69—78, М., Изд-во МГУ, 1977.
- 7. Miller G. L. Ana'. Chem., v. 31, № 5, p. 964-966, 1959.
- 8. Лемешко В. В., Маланда И. Укр. бнохим. журн., т.61, № 1. с. 64—71, 1989.
- 9. Адунц Э. Г., Паронян Ж. А., Априкян Г. В., Ахвердян Э. С. Нейрохимия, т. 4,

№ 4, c. 423-426, 1985.

- 20. Лемешко В. В., Никитченко Ю. В., Свич И. В., Овсянников С. Е. Укр. бнохим. журп., т. 59, № 2, с. 50—57, 1987.
- 21. Потапенко Р. И. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 90, № 12, с. 677-678, 1980.
- Lestie S. W., Chandler L. J., Barr E. M., Farrar R. P. Brain Res., v. 329, № 1-2, p. 177-183, 1985.
- 23. Vitorica J., Satrustegui J. Brain Res., v. 378, No. 1, p. 36-48, 1986.
- Vitorica J., Satrustegui J. Istochim, et biophys. acta: Bioenergetics, v. 651, № 2, p. 209-216, 1986.

Поступила 28.ХП.1989