

НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ КАЧЕСТВЕННОГО ДОЛГОЛЕТИЯ И АНТИСТАРЕНИЯ

Нью-Йорк, 2011

Под редакцией

А. Шарман, Ж. Жумадилов

Алмаз Шарман—доктор медицинских наук, профессор, заместитель председателя исполнительного совета Назарбаев Университета

Жаксыбай Жумадилов—заслуженный деятель Республики Казахстан, доктор медицинских наук, профессор, генеральный Директор Центра наук о жизни Назарбаев Университета

НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ КАЧЕСТВЕННОГО ДОЛГОЛЕТИЯ И АНТИСТАРЕНИЯ

Редакторы
Алмаз Шарман
и
Жаксыбай Жумадилов

Нью-Йорк, 2011

Mary Ann Liebert, Inc.  *publishers*

liebertpub.com

ISBN: 978-1-934854-32-7

Copyright © 2011 Mary Ann Liebert, Inc.

Mary Ann Liebert, Inc.
Huguenot Street
New Rochelle, NY 10801

All rights reserved.

Without limiting the rights under copyright reserved above, no part of this publication may be reproduced, stored in or introduced into a retrieval system, or transmitted, in any form, or by any means (electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise) without the prior written permission of both the copyright owner and Mary Ann Liebert, Inc., the publisher of this work.

Published in the United States of America.

Оглавление

Список сокращений и определений ix

Введение (Обри Де Грей) xiii

Предисловие (Алан Рассел) xv

Глава I

Демографическая трансформация, горизонты долголетия

и вызовы для здравоохранения (А. Шарман) 1

1.1 Демографическая трансформация в XXI веке 1

1.2 Увеличение средней ожидаемой продолжительности жизни 4

1.3 Долголетие и вызовы для здравоохранения 6

1.4 Здоровое поведение и горизонты долголетия 7

1.5 Низкая рождаемость и стареющая планета: так ли это хорошо или плохо? 8

Литература 10

Глава II

Теории старения, биология и физиология старения

(А. Шарман, А. Гуляев, Р. Исаева, А. Акильжанова) 11

2.1 Свободно-радикальная теория старения 13

2.2 Митохондриальная теория старения 14

2.3 Генетическая теория старения 15

2.4 Теломерная теория старения 20

2.5 Воспалительная гипотеза старения 21

2.6 Иммунная теория старения 21

2.7 Нейроэндокринная теория старения 22

2.8 Теория «перекрестных сшивок» или теория гликолизирования белков 22

2.9 Молекулярные механизмы старения 23

Литература 28

Глава III

Биомаркеры и индикаторы старения. Маркеры биологического возраста.

Предикторы долгожительства (Т. Нургожин, А. Гуляев) 35

3.1 Интегральные биомаркеры старения 35

3.2 Молекулярные биомаркеры старения 45

3.2.1 Теломер и теломераза 45

3.2.2 Индикаторы окислительного повреждения 48

3.2.3 Антиокислительные ферменты как биомаркеры старения 48

3.2.4 Учет уровня митохондриальной микрогетероплазмы как потенциальный биомаркер старения 49

3.2.5 Уровень активности NADH и FAD как биомаркер старения 50

- 3.2.6 Белки теплового шока. Уровень экспрессии HSP-16.2—
«ген стресса» как потенциальный биомаркер старения 50
- 3.2.7 Содержание аполипопротеинов как биомаркер старения 50
- 3.2.8 Повышения уровня интерлейкина-6 при старении и возможность
использования этого биомаркера 51
- 3.2.9 Снижение уровня гормона роста при старении и возможность
использования этого биомаркера 51
- 3.2.10 Гликирование белков как возможный биомаркер старения и возраст-
ассоциированных заболеваний 52
- 3.2.11 Уровень экспрессии генов в качестве биомаркера старения 52
- 3.3 Биомаркеры, относимые к конкретным болезням стареющего организма 52
- Литература* 53

Глава IV

Геропротекторы (А. Гуляев, Т. Нургожин, Б. Ермекбаева) 59

- 4.1 Эффект снижения калорийности пищи—Caloric restriction и миметики сниженной
калорийности 61
- 4.2 Сиртуины 63
- 4.3 Ресвератрол и полифенолы растительного происхождения 65
- 4.4 mTOR и Рапамицин (СИРОЛИМУС) 77
- 4.5 Бигуаниды и Метформин 79
- 4.6 2-Деоксиглюкоза 80
- 4.7 Антиоксиданты 81
- 4.8 Митохондриальные антиоксиданты 89
- 4.9 Янтарная кислота 91
- 4.10 Нейротропные средства 92
- 4.11 Гормон роста и другие гормональные препараты 94
 - 4.11.1 Гормон роста 94
 - 4.11.2 Гормоны щитовидной железы 95
 - 4.11.3 Гормоны коры надпочечников 96
 - 4.11.4 Половые гормоны и контрацептивы 98
- 4.12 Мелатонин и пептиды эпифиза 100
- 4.13 Иммуномодуляторы 102
- 4.14 Прочие препараты и факторы 104
 - 4.14.1 Противовоспалительные средства 104
 - 4.14.2 Прокаин 105
 - 4.14.3 Витамины 105
 - 4.14.4 Коэнзим Q (убихинон Q10) 105
 - 4.14.5 Ингибиторы биосинтеза белка 106
 - 4.14.6 Ингибиторы перекрёстного связывания 107
 - 4.14.7 Адаптогены. 107
 - 4.14.8 Энтеросорбенты. 108
- 4.15 Заключение по геропротекторам 109
- Литература* 111

Глава V**Пищеварительный тракт как сложный нейроиммунноэндокринный и метаболический орган. Микробиота пищеварительного тракта человека: роль и прикладные аспекты в геронтогенезе***(Ж. Жумадилов, А. Кушугулова, А. Гуляев, А. Суниев)* 131

- 5.1 Нейроиммунноэндокринный компонент пищеварительного тракта 131
- 5.2 Микробиота кишечника: особенности в пожилом и старческом возрасте 133
- 5.3 Потенциальная польза пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков для людей пожилого возраста 136
- 5.4 Механизмы пробиотического действия 146

Литература 151**Глава VI****Пути разработки инновационных программ качественного долголетия: геронтоинженеринг и геронотехнологии***(Ж. Жумадилов, А. Гуляев, А. Суниев, А. Шарман)* 159

- 6.1 Процесс старения и его варианты в прикладном понимании 159
- 6.2 Гормезис—старение—антистарение 162
- 6.3 Критический обзор теоретических основ технологий антистарения 166
- 6.4 Основные направления исследований, которые оцениваются как наиболее перспективные 170
- 6.5 КОНЦЕПЦИЯ развития научных исследований в области качественного долголетия и антистарения до 2020 года 174
 - 6.5.1 Анализ текущей ситуации 174
 - 6.5.2 Видение, цель и задачи 175
 - 6.5.3 Механизмы реализации Концепции 175
 - 6.5.4 Этапы реализации Концепции 176
 - 6.5.5 Ожидаемые результаты 177
- 6.6 Заключение 178

Литература 179

Список сокращений и определений

ACE	Ангиотензин-конвертирующий фермент
AGT	Ангиотензиноген
AGTR1	Рецептор ангиотензинаII, тип 1
AGE	Конечные продукты гликирования
ALOX	Арахидонат-липоксигеназа
AMPA	Альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислота
AMPA-рецепторы	Ионотропные глутаматные рецепторы, регулируют проницаемость ионных каналов, чувствительны к действию AMPA (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты).
AMPK	5'АМФ-активируемая протеинкиназа, клеточная протеинкиназа, контролирующая энергетический баланс клетки
APOA1	Аполипопротеин А-1
АРОВ	Аполипопротеин В
АРОЕ	Аполипопротеин Е
ATCC	Американская коллекция типовых культур микроорганизмов
ARG	Регуляторный ген старения
CAT	Каталаза
СЕТР	Белок-переносчик эфиров холестерина
CD	Кластеры дифференцировки
CR	Caloric restriction, сниженная калорийность
CREB	cAMP response element-binding protein—транскрипционный фактор
CRP	С-реактивный белок
CYP2D6	Цитохром Р450 2D6
CYP17	Цитохром Р450, семейство 17
CYP19	Цитохром Р450, семейство 19
C12TPP	Аналог SkQ, но без пластохинона
DVS	Технология прямого внесения
DHEA	Дегидроэпиандростерон
ЕНЕС	Энтерогеморрагический E.coli
HER2	Онкоген
HLA	Человеческий лейкоцитарный антиген
HSP	Белок теплового шока
HGF	Фактор роста гепатоцитов
HLA	Антиген лейкоцитов человека
FAD	Флавин аденин динуклеотида
FOXO	Транскрипционные факторы семейства forkhead box класса O
FSH	Фолликулостимулирующий гормон
GH	Гормон роста

- GHR/BP** Рецептор гормона роста/связывающий белок
- GnRH** Рилизинг фактор гонадотропного гормона
- GSTM1** Глутатион-S-трансфераза мю 1
- GSTT1** Глутатион-S-трансфераза тета 1
- IFN γ** Интерферон-гамма
- IGF** Инсулиноподобный фактор роста
- IGF-1** Инсулиноподобный фактор роста.
- IL-1 β** Интерлейкин -1 β
- IL-7** Интерлейкин -7
- IL-6** Интерлейкин -6
- IL-2** Интерлейкин -2
- IL-10** Интерлейкин -10
- IRS** Субстраты рецептора инсулина
- KGF** Фактор роста кератиноцитов
- LPA** Липопротеин А
- MTHFR** Метилентетрагидрофолатредуктаза
- MTP** Микросомальный белок-переносчик триглицеридов
- mTOR** Mammalian target of rapamycin, Мишень для рапамицина у млекопитающих
- MitQ** Митохондриальный антиоксидант [10-(6'-убихинолил) децилтрифенилфосфоний]
- NADH** Никотинамид аденин динуклеотида
- NAT2** N-ацетилтрансфераза 2
- NGF** Фактор роста нервов
- NK** Натуральный киллер (отдельная популяция лимфоцитов)
- NMDA-рецептор (NMDAR; НМДА-рецептор)** Ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат
- NOD2** Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2
- PAI1** Ингибитор активатора плазминогена тип 1
- PGC-1** Коактиватор PPAR- γ 1(γ 1 рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом)
- PI3K** Фосфоинозитид 3-киназа
- PIT1** Гипофиз специфичный фактор транскрипции
- PDGF** Тромбоцитарный фактор роста
- PON** Параоксоназа
- PPARA** Альфа рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом
- PPAR γ** γ Рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом
- PSA** Простата-специфический антиген
- ppm** От англ. parts per million—частей на миллион—единица измерения концентрации
- REN** Ренин
- ROS** Активные формы кислорода
- rRNA** Рибосомальная рибонуклеиновая кислота
- SIRT1-7** Сиртуины, класс белков, обладающих свойствами гистоновой деацетилазы и монорибозилтрансферазы

- SDR** Коротко-цепочная дегидрогеназа/редуктаза
- SIRT-1** Регулятор замалчивания информации
- SOD2** Супероксиддисмутаза 2
- SkQ** Митохондриальный антиоксидант (6'-пластохинонил) децилтрифенилфосфоний
- STACs** Активаторы сиртуинов из числа фармакологических субстанций
- STEC** Шига токсин кишечной палочки
- TGFβ** Преобразующий фактор роста бета
- TK** Тирозинкиназа
- TLR-4** Толл-подобный рецептор 4
- TNFα** Фактор некроза опухоли-альфа
- TOR** Мишень рапамицина
- TPA** Тканевой активатор плазминогена
- UGT** UDP-глюкуронозилтрансфераза
- β-Site APP-cleaving enzyme (BACE)** Фермент из группы мембраносвязанных аспартил протеиназ, вовлеченных в производство Aβ амилоидных пептидов при болезни Альцгеймера
- 2DG** 2-Деоксиглюкоза
- АКТГ** Адренкортикотропный гормон
- АКФ** Активные формы кислорода
- АПФ** Ангиотензин-превращающий фермент
- АФК** Активные формы кислорода
- БА** Болезнь Альцгеймера
- БАД** Биологически активная пищевая добавка
- БМК** Бактерии молочной кислоты
- БТШ** Белки теплового шока
- ВБК** Воспалительная болезнь кишечника
- ГАМК** Гамма-аминомасляная кислота
- ГБ** Гипертоническая болезнь
- ГР** Гормон роста
- ДАД** Диастолическое артериальное давление
- ДБВ ССС** Должный биологический возраст сердечно-сосудистой системы
- ДГЭА** Дегидроэпиандростерон
- ДОФА** Дигидроксифенилаланин, физиологически активное соединение, образующее промежуточный продукт в процессе синтеза катехоламинов (дофамина, адреналина и норадреналина)
- ИБС** Ишемическая болезнь сердца
- ИМ** Инфаркт миокарда
- ИЛ-1β** Интерлейкин -1β
- ИЛ-7** интерлейкин -7
- ИЛ-6** Интерлейкин -6
- ИЛ-2** Интерлейкин -2
- ИМТ** Индекс массы тела

иПСК Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

ИФН- γ Интерферон - γ

ИНСД Инсулин-независимый сахарный диабет

ЖКТ Желудочно-кишечный тракт

КВ инд Индивидуальный календарный возраст

КВ сред Средний календарный возраст у обследуемых

КЦЖК Короткоцепочечные жирные кислоты

ЛБ Лактобактерии

ЛВП, ЛПВП Липопротеины высокой плотности

ЛНП, ЛПНП Липопротеины низкой плотности

ЛП Липопротеин

МАО Моноаминоксидаза

МКБ Молочнокислые бактерии

мтДНК Митохондриальная ДНК

ОКС Острый коронарный синдром

ПЖ Продолжительность жизни

САД Систолическое артериальное давление

ССЗ Сердечно-сосудистые заболевания

СОД Супероксиддисмутаза

СРК Синдром раздраженной кишки

тАПГ Тканевой активатор плазминогена

ТГ Триглицерид

ТФР Трансформирующий фактор роста

ЧСС Число сердечных сокращений

ХС Холестерин

ЭГ Эссенциальная гипертензия

ЭКГ Электрокардиограмма

ЭСК Эмбриональные стволовые клетки

Введение

Обри D.N.J. ди Грей, PhD

Председатель и директор по науке Фонда SENS,

Главный редактор академического журнала «Rejuvenation Research».

Является ли старость болезнью? Как эксперты, так и научно-популярные комментаторы очень много дискутируют и дают противоречивые заключения по этому вопросу, но, в конечном счёте, это не более чем вопрос семантики. Старение является безусловным злом для человека и человечества, оно неизбежно приводит к истощению и смерти и потому, этот процесс бесспорно должен стать потенциальной мишенью для медицинских вмешательств и противодействия. Однако слишком долго эта мысль была непопулярна даже среди тех, кто изучает старение, по крайней мере, исследователи предпочитали не говорить об этом публично. Но в настоящее время ситуация меняется, - и не только в западном мире.

В данном издании группа исследователей из страны, которая до сих пор активно не проявляла себя в качестве участника исследований в этой области знаний, делает впечатляющую попытку аналитического обзора современных знаний о старении и пытается определить перспективы медицинских технологий вмешательств с целью отсрочки старения. На страницах этой книги они рассматривают вероятные демографические, социальные и экологические последствия мировой тенденции увеличения продолжительности жизни; описывают основные гипотезы и теории, лежащие в основе процесса старения; анализируют потенциальные биомаркеры изменений, связанных с возрастом и пытаются определить оптимальные индикаторы здорового долголетия; приводят обзор сведений о потенциальных геропротекторах и веществах (в основном рассматривают малые молекулы) способных противодействовать патологическому и преждевременному старению; описывают роль микробиоты пищеварительного тракта человека в процессе старения и перспективы отсрочки возрастных болезней при коррекции микробиоты.

Эта книга представляет собой всеобъемлющий обзор основных вопросов, связанных с процессами старения как явлением, которое представляет собой вызов медицинской науке и здравоохранению.

Почему книга такого рода нужна? Я хотел бы отметить две основные причины, хотя есть, безусловно, и другие. Во-первых, данная книга обновляет предыдущие обзоры литературы, написанные как отдельными авторами (Comfort, Finch и Arking приходят на ум), так и коллективами под руководством влиятельных редакторов, таких как Masoro и Austad. Но, пожалуй, вторым и, даже более важным обоснованием необходимости этой книги является её географическое происхождение. Старение привычно рассматривается как проблема ограничивающаяся рамками промышленно развитых стран мира. Но ситуация меняется. Ведь развивающиеся страны называют «развивающимися» по одной причине: они следуют путём развитых стран мира в своём развитии и процветании. Но, нужно понимать, что это процветание довольно быстро обеспечивает и сдвиг проблем, касающихся здоровья наций, в точности повторяя те процессы, которые доминировали в развитых странах мира после Второй мировой войны, а именно – появление глобальной проблемы старения. В странах, социально-экономическое развитие и процветание которых идёт быстрее и «проблемы старения» появляются раньше. Самые густонаселенные страны, такие как Китай, Индия, Бразилия демонстрируют падение показателей рождаемости и, одновременно, снижение показателей смертности в пожилом возрасте, вследствие чего неизбежно и стремительно растёт средний возраст, значительно повышается доля населения, страдающего от возрастных заболеваний и инвалидности.

Что касается несколько меньших государств, таких как Казахстан, то Казахстан хотя пока и не возглавляет перечень наиболее быстро развивающихся стран, но есть основания утверждать, что в уже скором времени он станет ведущей страной среди тех, совершит переход в статус «развитые страны». Важнейшими факторами, обеспечивающими такой переход, безусловно, является не только природные богатства страны, но ещё и человеческий научный потенциал, сконцентрированный в Назарбаев Университете, которому главой государства поручено начать энергичные исследования в области биологии старения. Ресурсы Республики Казахстан, как с точки зрения финансов и, так и исследовательского персонала, вполне достаточны, чтобы внести реальный и существенный вклад в глобальное движение против старения.

Соответственно, я рад, что эта небольшая, но быстро растущая группа исследователей не только проводит ценные исследования, но и даёт о себе знать в рамках международного научно-исследовательского сообщества, не в последнюю очередь с помощью этой книги.

Я искренне надеюсь и ожидаю, этот труд будет выступать как в качестве ценного ресурса для биogerонтологов всего мира, так и послужит мощной рекламой научному сообществу Казахстана, реально вступившему на сцену биомедицинской геронтологии.

Предисловие

Алан Дж. Рассел, PhD.

Заслуженный профессор университета и директор-основатель

МакГоуэн Института регенеративной медицины

Университета Питсбурга и UPMC

В вопросе о том, как продлить полноценную жизнь человека на протяжении многих поколений преломляются и отражаются все грани науки и философии, включая даже теневые их стороны. Лидеры ведущих стран и сильных регионов были вынуждены принимать трудные решения по поводу того как обеспечить достижение всеобщего желания: жить долго, быть и свободными и здоровыми. К сожалению, мы не можем жить вечно, достичь равновесия между стремлением к долгой, здоровой жизни и пониманием неминуемого распада в старости, зачастую оказывается трудно. Настоящая книга является примером того, как в Казахстане пути, ведущие к долголетию и торможению старения, пытаются найти посредством интеграции интеллекта наиболее способных и прилежных исследователей с возможностями современной лабораторной техники и опытом мировой науки. В этой книге мы углубимся в захватывающие области новой науки и попытаемся описать шаги, предпринимаемые мировой наукой в поисках баланса между жадой долговечности и естественным ходом жизни с неизбежностью смерти.

С помощью рационального использования своих богатств и природных ресурсов Казахстану удалось успешно решить проблему всемерного улучшения жизни своих граждан. При этом следует отметить, что многие страны имели такие же возможности, но лишь очень немногие оказались способными принципиально изменить и улучшить жизнь своих граждан на протяжении одного поколения.

В настоящее время в Республике Казахстан существует комплексная стратегия использования образования, науки и техники для обеспечения улучшения качества жизни своего народа. Исключительная прозорливость и приверженность Президента Нурсултана Назарбаева идее повышения качества жизни народа Казахстана, в сочетании с возможностями, предоставляемыми от использования ресурсов нефтяной и газовой промышленности, обеспечивают доминирующий потенциал для реализации программы развития новой, современной науки Казахстана, ключевым звеном, лидером которой должен стать Центр наук о жизни Назарбаев Университета.

Я уверен, что Астана будет следовать по пути крупнейших западных городов, таких как Манчестер, Мюнхен, Мадрид, которые нашли способ избавиться от гнета прошлого и стали развивать яркие и своеобразные черты, отличающие их от многих городов мира на основе свободной науки, технологии и культуры.

Основное внимание в Центре наук о жизни Назарбаев университета уделяется регенеративной медицине и качественному долголетию. Под руководством экспертов мирового уровня Алмаза Шармана и Жаксыбая Жумадилова в Центре наук о жизни в настоящее время идет формирование коллектива, планирование инновационных исследований, которые будут являться отправной точкой в пути, определенном Президентом Республики Казахстан.

Парадигма обеспечения качественного и здорового старения требует, безусловно, детального понимания того, как клетки и ткани организма деградируют в течение времени и в каких точках можно с надеждой на успех вмешиваться в процесс старения. Эта книга представляет собой подробное описание теорий старения и точек зрения на процесс старения на уровне организма, тканей, клеток, молекул.

Хочу напомнить, что регенеративная медицина в рамках клеточной терапии, создания искусственных органов или тканевой инженерии способна изменить глобальную парадигму отношения к болезни. Сегодня мы, как правило, развиваем и совершенствуем методы лечения и хирургической стратегии, улучшающей симптомы, завтра, если верить фактам, описанным в этой книге, мы будем в состоянии предложить новый алгоритм лечения путем восстановления тканей и органов, которые потеряли форму и функцию вследствие травм и болезней.

Надеюсь, что в ближайшие десять лет роста и развития Центр наук о жизни, несомненно, представит впечатляющие достижения в области регенеративной медицины и долголетия.

Безусловно, что увеличение продолжительности жизни в Казахстане определяется факторами, гораздо большими, чем успех нескольких научных проектов, но приверженность авторов этой книги, являющихся гражданами своей молодой и перспективной страны, истинной науке является чрезвычайно впечатляющим. Верю, что их страсть к улучшению настоящего и будущего должны быть вознаграждены!

Глава I

Изменение демографической ситуации, горизонты долголетия и задачи здравоохранения

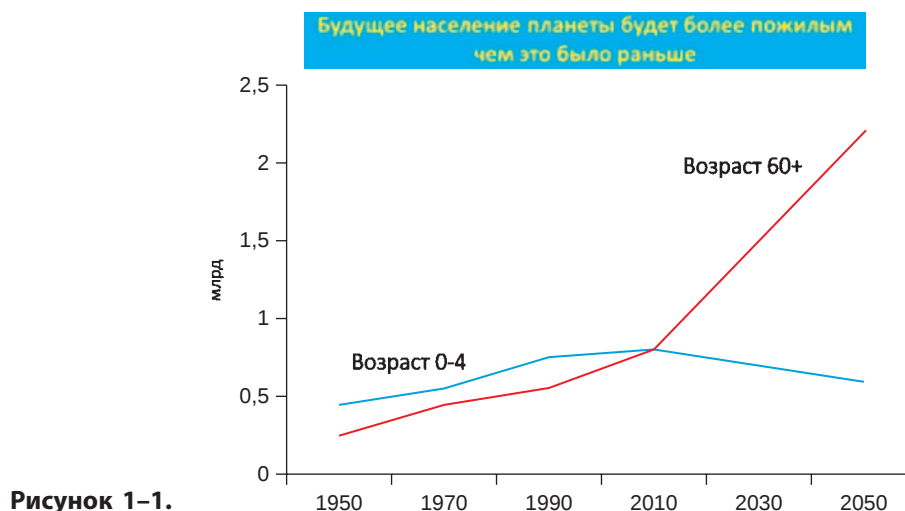
Алмаз Шарман, PhD, д.м.н., профессор

Еще древнеримские философы Цицерон и Публий Корнелий, а также средневековый арабский философ Ибн Халдун считали, что увеличение продолжительности жизни является характеристикой цивилизованных стран и свидетельством высокого качества жизни [1,2,3]. Казахстан, менее чем за два десятилетия сумевший создать независимое международно-признанное авторитетное государство, гармоничное и стабильное общество, сегодня ставит долгосрочные задачи повышения качества жизни и долголетия своих граждан [4].

Задачу продления жизни следует рассматривать как в индивидуальном, так и в более широком контексте. Для индивидуума долголетие это не просто большое количество прожитых лет, а скорее трудоспособные, полноценные и качественные годы, не омраченные истощающими хроническими болезнями, потерей памяти и другими недомоганиями. Долголетие и качество жизни граждан—это стратегические инвестиции в человеческий капитал, которые в современном мире считаются наиболее дальновидными и перспективными, являясь предпосылкой создания инновационной и конкурентоспособной экономики. Вместе с тем, важно осознавать, что как индивидуальный, так и стратегический аспекты данного вопроса сопряжены с беспрецедентными вызовами для здравоохранения и социальной сферы, которые уже сегодня сталкиваются с необходимостью решения множества технологических, научных, этических и других задач в той или иной степени связанных с демографической трансформацией.

1.1 ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ В XXI ВЕКЕ

Лишь еще недавно нас пугали тем, что мир ожидает беспрецедентный рост народонаселения, и что неконтролируемое увеличение численности жителей планеты приведет к нехватке продовольствия и повсеместному голоду.



В действительности же теория роста народонаселения по геометрической прогрессии себя не оправдала [5]. Хотя население планеты продолжает расти, этот рост происходит не так как предсказывали демографы прошлого века. Согласно прогнозам ООН, население планеты в ближайшие 40 лет увеличится на 40 процентов: с 6,9 до 9,1 миллиардов [6]. Однако это будет рост, который принципиально отличается от того, что человечество испытывало когда-либо ранее в своей истории. Население планеты будет расти не за счет рождаемости, как это всегда было ранее, а главным образом благодаря увеличению численности пожилых людей. К середине 21-го столетия численность детей планеты в возрасте до 5 лет уменьшится на 49 миллионов, в то время как численность жителей старше 60 лет увеличится на 1,2 миллиарда. (рис. 1–1) [7]. Наша планета начинает «седеть». Одной из причин такого перераспределения является феномен, который в мире называют «бэби-бум». Он обусловлен изначальным всплеском рождаемости в конце 40-х и начале 50-х годов по мере того, как домой возвращались ветераны второй мировой войны. Эхо данного феномена повторяется каждые 25–30 лет по мере того, как дети, рожденные в те годы (бэби-бумеры) воспроизводят потомство. Например, всплески рождаемости отмечались в середине 70-х годов. Нынешнее поколение является свидетелем очередной волны повышения рождаемости. Следующая волна ожидается после 2020 года [8].

Однако, если раньше мы наблюдали в основном увеличение числа новорожденных детей, то в ближайшей перспективе нас ожидает пропорциональное увеличение численности граждан, которым за 60 лет, а в последующем—значительное увеличение численности тех, кому за 80. Мир начинают одолевать бэби-бумеры, которые хотят жить долго и качественно [9].

Проблема лишь в том, что нынешнее поколение меньше заботит воспроизводство народонаселения. Для того, чтобы население той или иной страны количественно «самовоспроизводилось» среднестатистическая семья должна иметь как минимум 2-х детей. В Японии, среднестатистическая женщина имеет лишь 1,25 ребенка. Опрос среди молодых женщин в Австрии показал, что для них идеальное число детей составляет в среднем 1,5, то есть достаточно лишь для того, чтобы «воспроизвести» себя, но не супруга [10,11].

Указанная тенденция, характеризующаяся рождаемостью ниже порога «воспроизводства» народонаселения, получила начало в 1970-х годах в скандинавских странах. Сегодня она распространилась на 59 стран Европы, Азии, Южной Америки, Ближнего Востока. Причем в «авангарде» этой тенденции находятся Юго-Восточные тигры—Южная Корея, Тайвань и Сингапур, в которых ожидается снижение населения в ближайшие 15 лет. Население России сегодня на 7 миллионов меньше, чем было в 1991-м году. Интересно, что 18 из 59 стран со снижением «порога воспроизводства» относятся к категории развивающихся [12].

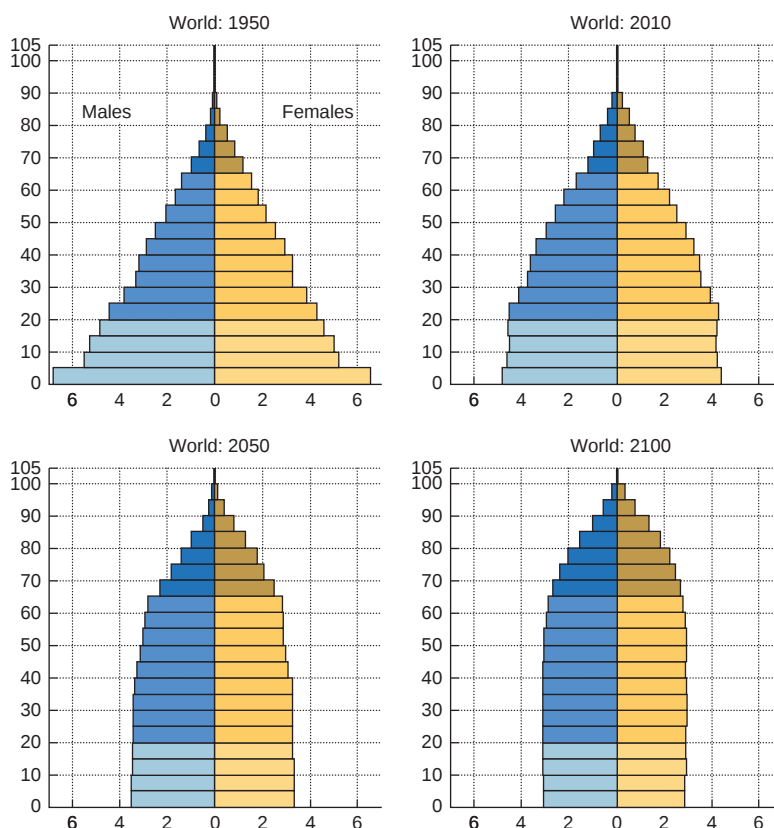


Рисунок 1–2. Демографическая трансформация: от роста до сокращения народонаселения [7]

Ранее народонаселение развивающихся стран увеличивалось главным образом за счет огромной рождаемости, которая в некоторой степени «компенсировалась» высокой младенческой смертностью. Однако в 1970-е годы развивающиеся страны впервые стали документировать снижение младенческой смертности. Одновременно во многих из них стало наблюдаться существенное снижение рождаемости. Возьмем, к примеру, Иран. В конце 1970-х годов среднестатистическая персидская женщина рожала около 7 детей. Сегодня по непонятным причинам на одну женщину в Иране в среднем приходится лишь 1,74 ребенка. Такая тенденция имеет место не только в Иране; во многих развивающихся странах женщины рожают меньше детей, чем это необходимо для «воспроизводства» населения [12].

В течение всей истории человечества народонаселение напоминало пирамиду, в которой дети раннего возраста представляли большинство и составляли основание пирамиды, а последующие возрастные категории людей уменьшались по численности, составляя в конечном итоге вершину пирамиды, в которой находились 70–80-летние. Например, в 1950-х годах дети до 5-летнего возраста составляли более 10 процентов населения развитых стран; взрослые возрастной группы 45–49 лет составляли 6 процентов, а те, кому за 80 лет – лишь 1 процент. Сегодня во многих странах численность 5-летних и 45-летних приблизительно одинакова. В недалеком будущем тех, кому за 80 будет столько же сколько детей младше 5 лет. Иными словами, пирамида народонаселения постепенно превращается в прямоугольник (рис. 1–2).

Обобщая вышеизложенное, можно прогнозировать, что в последующие десятилетия в мире ожидается существенное замедление роста народонаселения, а затем значительное его

сокращение. Согласно недавно проведенному исследованию, опубликованному в престижном научном журнале *Nature*, к 2070-му году ожидается сокращение населения планеты, а к 2150-му году население планеты будет составлять половину сегодняшней его численности. Причем значительную часть этого населения будут составлять люди старше 60-лет [13].

1.2 УВЕЛИЧЕНИЕ СРЕДНЕЙ ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

В течение почти всей столетичной истории развития человечества (за исключением последних ста лет) средняя ожидаемая продолжительность жизни человека не превышала 30 лет. Это в основном было связано с высокой детской смертностью. Каждый четвертый ребенок умирал в возрасте до 5 лет от инфекций и других причин [14].

Решение многих проблем младенческой смертности в развитых странах позволило значительно увеличить среднюю ожидаемую продолжительность жизни. В 1970-е годы менее 2-х процентов детей развитых стран, умирали в возрасте до 5 лет, соответственно, средняя ожидаемая продолжительность жизни возросла в среднем до 70 лет. Дальнейшее ее увеличение сегодня зависит от мер по предупреждению болезней сердца, дыхательных органов, инсульта, диабета, рака у лиц среднего и пожилого возраста. При таком подходе можно ожидать, что среднестатистический 65-летний человек сможет прожить в среднем еще двадцать лет и значительно дольше [7,15].

В мире средняя ожидаемая продолжительность жизни неуклонно растет: она увеличивается в среднем на 5 часов ежедневно. У людей, достигших 65 летнего возраста, ожидаемая продолжительность жизни существенно возрастает. У тех, кто дожил до 85 лет, перспективы еще лучше. Иными словами, чем дольше человек прожил, тем выше вероятность того, что он будет жить еще дольше. Истина проста: те люди, которые склонны к хроническим болезням, и образ жизни которых связан с повышенным риском болезней и травм, раньше выпадают из группы долгожителей. Здоровье и выживаемость у долгожителей несравненно выше, чем у остальных [15].

В Казахстане ожидается, что численность населения к 2050 году увеличится до 21 миллиона, (таб. 1–1) при этом динамика старения населения близка к общей тенденции в мире (рис. 1–3), наблюдается небольшое, но постоянное увеличение лиц старше 65 лет; следует также отметить, что количество лиц старше 80 лет увеличивается пропорционально (таб. 1–1).

Таким образом, с точки зрения увеличения продолжительности жизни в ближайшей перспективе перед Казахстаном стоят по сути две кардинальные задачи. Первая—это повышение средней ожидаемой продолжительности жизни за счет дальнейшего снижения младенческой смертности; и вторая—повышение качества жизни и долголетия за счет приверженности правилам здорового образа жизни, профилактики болезней, внедрения и широкого применения современных технологий диагностики и лечения распространенных заболеваний.

Таблица 1–1. Общая численность населения Республики Казахстан по возрастам (тысяч)

	1950	1970	1990	2000	2010	2020	2030	2040	2050
Всего	6703	13110	16530	14957	16026	17680	18873	20048	21210
<15 лет	2303	4925	5202	4135	3925	4867	4471	4465	4866
15–64 лет	3962	7479	10361	9802	11015	11410	12361	13156	13455
65+ лет	438	706	967	1020	1087	1403	2041	2427	2889
80+ лет	52	114	185	153	193	263	270	487	625

World Population Prospects, the 2010 Revision

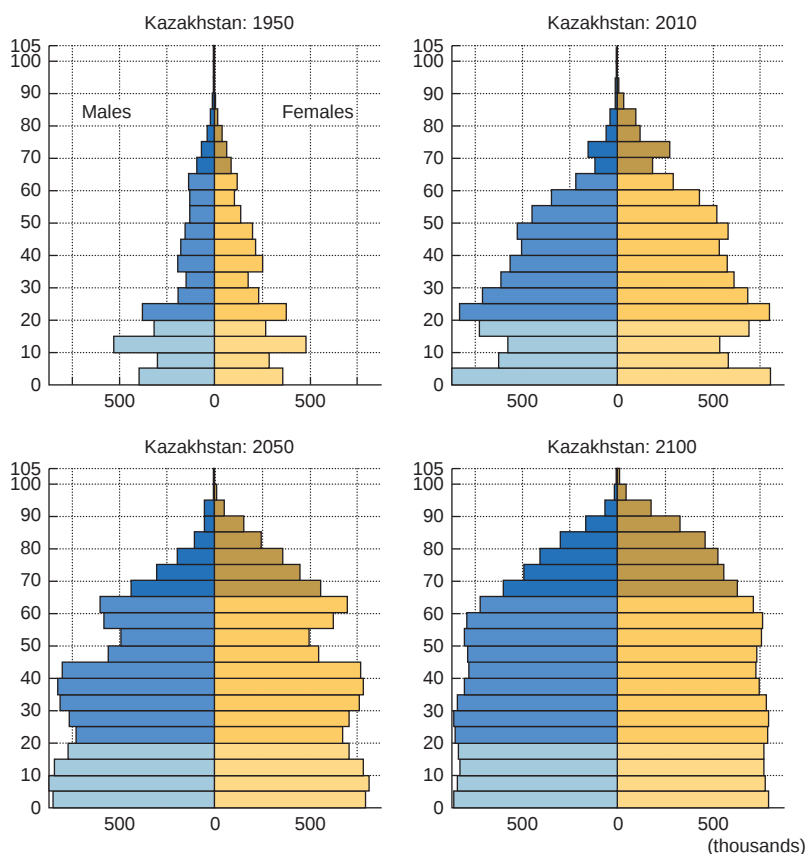


Рисунок 1–3. Демографическая трансформация в Республике Казахстан

Первая задача в значительной степени решается, благодаря программам по безопасному материнству и интегрированному ведению болезней детского возраста, которые приняты международными организациями, такими как Всемирная Организация Здравоохранения и Детский Фонд ООН—ЮНИСЕФ. Эти программы широко и успешно внедряются во многих странах мира. В этом смысле у Казахстана сохраняется значительный потенциал повышения средней ожидаемой продолжительности жизни за счет снижения смертности младенцев.

Определенный вклад может внести реализация научных технологий, помогающих снизить младенческую смертность. В Национальном медицинском холдинге Назарбаев университета проводятся экспериментальные и клинические работы по внедрению фетальной хирургии, которую эффективно применяют при задержке развития плода. Касательно этой технологии [16].

Что касается профилактики и лечения болезней у взрослых, особенно среди лиц старшего, пожилого и преклонного возраста, то ситуация гораздо сложнее. Старение ассоциируется со значительным увеличением риска хронических, аутоиммунных и онкологических заболеваний, требующих решения многочисленных технологических, инфраструктурных, социальных и ресурсных задач. Задачей врача является не просто лечить болезнь, но поддерживать высокое качество жизни пациентов, под которым понимается максимальная свобода от болезней и сохранение функций, достаточных для того, чтобы активно участвовать в повседневной жизни.

1.3 ДОЛГОЛЕТИЕ И ВЫЗОВЫ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Здравоохранение многих стран сегодня сталкивается с беспрецедентными вызовами, связанными с демографическими сдвигами, глобализацией мировой экономики, распространением новых и старых инфекционных и неинфекционных болезней, экологическими проблемами, а также необходимостью перестройки системы медицинского образования и инфраструктуры оказания медицинской помощи. К этому следует добавить проблемы дороговизны медицинских технологий, нередкое отсутствие доказательной базы в выборе методов диагностики и лечения, и, соответственно, неправильное их назначение. Немаловажными являются повышение потребности в специализированной помощи особенно среди пожилого населения, а также излишний фокус на лечебные мероприятия вместо приоритета профилактики и упреждающей медицины. Все это ведет к безудержному росту стоимости медицинских услуг [17].

Во многих странах указанные проблемы усугубляются фрагментарностью систем оказания медицинской помощи, что негативно сказывается на реализации принципа преемственности медицинского обслуживания [18].

Процесс создания и внедрения новых методов диагностики и лечения чаще всего является длительным, дорогостоящим и недостаточно эффективным. Научные открытия несвоевременно реализуются в реальной практике. К этому следует добавить технологические трудности в создании новых лекарств, требования к которым возросли многократно по сравнению с теми временами, когда достаточно было разработать лишь новую эффективную химическую формулу. Современное фармпроизводство—это сложнейшие биотехнологический процесс, в котором применяются молекулярно-генетические и другие технологии, требующие научного подхода, всесторонних знаний и опыта. Иными словами сегодня в медицине плоды науки и производства, которые располагались на нижних ветках древа знаний, уже сорваны. Для того, чтобы добраться до плодов, расположенных на вершине древа знаний сегодня нужны гораздо большие усилия и ресурсы.

Наконец, лекарства и медицинские технологии не только сложно создать. Нелегко их освоить и применить в клинической практике. Для более чем 14 тысяч известных на сегодня болезней существует около 6 тысяч различных видов лекарств и 4 тысяч методов хирургических и других вмешательств. Все они направлены на то, чтобы облегчить страдания, продлить жизнь, а иногда и остановить болезнь. Задачей врача является то, чтобы правильно и своевременно применить весь этот арсенал средств и ресурсов в каждом отдельном случае, персонально для каждого пациента. А это требует глубоких и всесторонних знаний и опыта. В мире нет другой индустрии, где бы использовалось более 14 тысяч различных производственных линий [19,20]. Таковой является медицина, которая, благодаря науке, постоянно совершенствуется и развивается. Для того, чтобы всегда быть на переднем крае современной медицины нужно уметь правильно пользоваться научными знаниями, а лучше всего непосредственно участвовать в научных исследованиях.

Именно поэтому одной из приоритетных задач, поставленных перед Назарбаев университетом, является интеграция медицинской науки, образования и практики. Эта задача решается путем создания Интегрированной академической системы университета, которая включает клиники Национального медицинского холдинга, Центр наук о жизни и медицинскую школу. Синергичное взаимодействие указанных структур Назарбаев университета направлено на то, чтобы внести серьезный вклад в решение ряда важнейших задач, стоящих перед здравоохранением, особенно в контексте наблюдающейся в настоящее время демографической трансформацией.

Однако было бы неприемлемым лишь полагаться на технологические инновации и возможности медицины. Говоря о здоровье и долголетию человека, наиболее подходящей является метафора о периодическом ремонте и обновлении дома. Даже если он добротно построен, неизвестно, как долго дом может выдержать многочисленные климатические

воздействия: дожди, ветры, влияние холода, солнца? Ответ в том, как правильно и своевременно ухаживать за домом. Если ничего не предпринимается, крыша начнет протекать; дождевая вода проникнет в дом и он постепенно начинает разрушаться от воды и ветров. Но, если своевременно устранять повреждения и заменять разрушенные части с помощью новых материалов и технологий, дом может долго послужить человеку и многим будущим поколениям.

Нечто подобное касается и нашего организма. Отличие лишь в том, что, в то время как мы более или менее ясно себе представляем материалы, которые следует использовать для ремонта дома, наши знания о биологических принципах жизни пока весьма ограничены. Однако последнее десятилетие охарактеризовалось колоссальным прорывом в понимании нашего внутреннего устройства. Сегодня мы гораздо больше знаем о наших генах, клетках и тканях, природе и функции сознания, а также о том, что происходит при их нарушениях [21].

Мы начали осознавать, что болезни и старение—это не просто неумолимое и непреодолимое явление. Нашим здоровьем вполне можно управлять и контролировать, придерживаясь здорового образа жизни, своевременного выявления нарушения в организме и применяя современные медицинские технологии для исправления этих нарушений. И это в основном зависит от нас самих.

Борьба за долголетие—это меры, направленные на то, чтобы максимально отодвинуть время страданий от старческих недугов. Отодвинув сроки приближения старости, можно будет избежать многих болезней. Это радикальный подход. Идея о том, что старость сама по себе является понятием пластическим, а не то, что дано нам изначально, является совершенно другим измерением, новой парадигмой.

В следующей главе описываются процессы, которые происходят в человеческом организме во время старения, а также представлены основные теории старения. Сейчас ученые ломают копья по вопросу о том, что же является главными причинами старения и как можно бороться с этими причинами. Однако пока наука не дала какого-либо четкого ответа. Нужно ли нам ждать окончательного ответа? Уже сегодня можно сделать правильные шаги на пути к долгой качественной жизни. Ответ на то, как долго мы будем жить скорее не в генах, а в наших действиях.

1.4 ЗДОРОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ГОРИЗОНТЫ ДОЛГОЛЕТИЯ

Обеспечение здоровья сегодня чаще всего понимается скорее как борьба с болезнями. Мы обучаем врачей как оказывать помощь больным, строим и оснащаем лечебные учреждения, создаем лекарства от множества старых и новых болезней. К сожалению, мы вынуждены обороняться перед натиском большого числа болезней и недугов. Если так будет продолжаться и дальше, то рано или поздно мы встанем перед выбором капитуляции перед болезнями.

Однако правильнее было бы занять не оборонительную, а наступательную позицию, а именно, упреждать болезни, рано их выявлять и не допускать развития. Причиной болезней чаще всего является наше незнание и нежелание их предупредить.

Между тем, предупреждение болезней и продление здоровых лет жизни—это не такая уж и сложная задача, если следовать достаточно простым правилам. Они сводятся к регулярным занятиям физическими упражнениями, потреблению качественной питьевой воды, сбалансированному питанию, обеспечению чистоты внешней и внутренней среды, раннему выявлению и профилактике болезней, а также положительному эмоциональному настрою [22,23,24,25,26].

Недавно проведенное исследование, опубликованное в журнале Американской медицинской ассоциации, показали, что даже в старшем возрасте изменение образа жизни

в сторону большей физической активности и правильного питания может значительно продлить жизнь. Ученые в течение 10 лет проследили 15700 людей в возрасте от 45 до 64 лет. Было отмечено, что на 6-м году исследования 970 из них решили изменить образ жизни. Они стали заниматься физическими упражнениями в среднем по 3 часа в неделю, 5 и более раз в день питаться овощами и фруктами, прекратили курить и снизили вес. Анализ спустя четыре года показал, что смертность среди таких людей была на 40 процентов ниже, чем у тех, кто сохранил нездоровый образ жизни. Кроме того, частота болезней сердца у них была на 35 процентов ниже.

Основываясь на достаточно простых принципах профилактики, в ряде развитых стран приняты национальные стратегии и конкретные целевые индикаторы, направленные на формирование условий продления жизни граждан. В Соединенных Штатах в рамках государственной инициативы «Здоровые люди 2010» было разработано 635 таких целевых индикаторов. Например, к 2010 годы были поставлены такие цели, как увеличение числа людей, занимающихся физическими упражнениями до 80 процентов, уменьшение числа курящих менее 12 процентов, а людей с избыточной массой тела—не более 40 процентов. Также в качестве приоритетов определены задачи увеличения числа людей, регулярно потребляющих фрукты (до 70 процентов), а овощи (до 50 процентов), потребляющих менее 2,5 грамм соли—до 65 процентов. Важным является уменьшение распространенности диабета до 25 на 1000 населения. Хотя на сегодня многие поставленные цели пока не выполнены, очевидна политическая воля и мотивация большинства граждан жить долго и качественно [27].

1.5 НИЗКАЯ РОЖДАЕМОСТЬ И СТАРЕЮЩАЯ ПЛАНЕТА: ТАК ЛИ ЭТО ХОРОШО ИЛИ ПЛОХО?

Взаимосвязь между материальным благосостоянием общества и демографией является цикличной. Уменьшение рождаемости может означать, что больше ресурсов направляется на индивидуальное воспитание и образование ребенка. Это, безусловно, стимулирует экономику. Через такой путь в свое время (в 1960 и 1970-е годы) прошла Япония. Этому же пути сегодня следуют многие азиатские страны, включая Китай [28].

В дальнейшем, однако, перспективы такой тенденции являются не столь многообещающими. Дело в том, что низкая рождаемость—это не просто меньше детей. В долгосрочной перспективе—это уменьшение численности потенциальных потребителей экономики. Меньше трудоспособной молодежи означает то, что меньше приобретается жилья, мебели и других товаров, а также меньше людей, готовых к предпринимательским рискам.

Учитывая указанные обстоятельства, в ряде стран стали предпринимать серьезные меры по стимулированию рождаемости. Десятилетие назад правительство Швеции инициировало широкомасштабную программу по материальному стимулированию женщин, желающих рожать больше детей. Правительство Сингапура предлагает женщинам 3 тысячи долларов за первого ребенка и 4500 долларов за последующих детей в дополнение к оплаченному декретному отпуску и другим материальным стимулам. Аналогичные меры сегодня предпринимает правительство Российской Федерации. Однако пока результаты таких мер остаются недостаточно эффективными и обнадеживающими.

Проблема, вероятно в том, что рождение ребенка большинством рассматривается не только как семейная радость, но и большая материальная ответственность, а в некоторых случаях и как серьезная обуза. Прошли те времена, когда как новорожденный ребенок рассматривался как инвестиции и пополнение к семейным трудовым ресурсам, способствующему развитию фермерского хозяйства или семейного бизнеса. Возврат к этой философии потребует серьезного переосмысления роли семьи не в качестве потребителей, а скорее в виде предпринимательской единицы.

Таблица 1–2. Сравнительные показатели демографической ситуации в Республике Казахстан

	1950	1970	1990	2000	2010	2020	2030	2040	2050
Коэффициент рождаемости**	4,41	3,67	3,03	2	2,54	2,11	1,95	1,85	1,85
Средняя ожидаемая продолжительность жизни*	55	61,5	67,4	63	65,8	68,9	71,2	73,1	74,6
Мужчины*	50,2	56,3	62,4	57,5	60,2	63,8	66,5	68,8	70,6
Женщины*	60,6	66,7	72,1	68,9	71,5	73,9	75,6	77,1	78,4

*Агентство Республики Казахстан по статистике [29,30]

**World Population Prospects, the 2010 Revision [7]

В Казахстане, в настоящее время, уровень воспроизводства населения остается на адекватном уровне (коэффициент рождаемости составляет 2,5), тем не менее, прогнозируемые показатели имеют тенденцию к снижению (таб. 1–2).

Также отмечается динамика к увеличению средней ожидаемой продолжительности жизни в Республике Казахстан. Прогнозируется увеличение данного показателя до 74 лет к 2050 году, несмотря на заметную разницу между показателями у мужчин и женщин. Таким образом, решением демографической проблемы должно стать повышение качества жизни и трудоспособности представителей старшего поколения. Сегодня продление жизни следует рассматривать не просто лишь как дополнительные старческие годы, которые омрачены истощающими хроническими болезнями, потерей памяти и другими недомоганиями. Это должно быть продление трудоспособных, полноценных и качественных лет жизни.

В недавно опубликованном исследовании Европейской Комиссии было показано, что создание временных рабочих мест способствовало существенному повышению возраста выхода на пенсию, а также увеличению рождаемости. Вероятно, это связано с уменьшением напряженности в выборе приоритетов работы и семейной жизни. Помимо этого важными факторами оказались создание условий для прогулок и физической активности, а также пропаганда здорового питания [31].

Нынешнее поколение стареет иначе, чем предыдущие. Физическое и психическое здоровье нынешних 65-летних приблизительно схоже с состоянием здоровья 50-летних, живших в середине прошлого столетия. Раньше редко кто задумывался о своем здоровье—многие курили, злоупотребляли спиртными напитками, принимали жирную пищу. Страна требовала роста производства, игнорируя чистоту и сохранность природы, которая загрязнялась токсическими промышленными отходами. Результатом явилось то, что сегодня мы сталкиваемся со множеством хронических болезней, таких как рак, диабет, болезни сердца, легких.

Сегодня большинство пожилых людей в меньшей степени страдают от потери трудоспособности, чем предыдущие поколения. Дальнейшее развитие данной тенденции будет зависеть прежде всего от того каким образом старшее поколение будет придерживаться здорового образа.

Президентом Казахстана Н. А. Назарбаевым поставлены фундаментальные и вполне реалистичные задачи увеличения продолжительности жизни, а именно, качественных лет жизни казахстанцев. В решении этих задач важную роль будут играть государственные инвестиции в научную разработку и обеспечение доступа к инновационным технологиям диагностики, лечения и профилактики болезней. Многое будет зависеть от научных открытий, которые позволят выяснить причины хронических заболеваний и самого старения, а также разработать эффективные меры их предупреждения.

Общество заинтересовано в качестве жизни своих граждан. Однако никакая государственная доктрина и инвестиции не обеспечат здоровья, если в этом нет заинтересованности у нас самих. Качественное долголетие—это индивидуальная ответственность каждого здравомыслящего человека перед собой, перед близкими и перед обществом.

Бессмертие являлось многовековой мечтой человечества, отраженной в многочисленных эпосах и преданиях. Древнешумерский король Гильгамеш прославился тем, что совершил эпическое путешествие в поисках вечной жизни. Он заключил, что, хотя бессмертие остается запредельной мечтой, человек должен делать все возможное, чтобы продлить отведенное для него время жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stockton D. Cicero: *A Political Biography*. Oxford: Oxford University Press, 1971. 359 p.
2. Herbert W. Benario: *An Introduction to Tacitus*. Athens, GA: University of Georgia Press, 1975. 177 p.
3. Allen James Fromherz *Ibn Khaldun: Life and Times*. Edinburgh: Edinburgh University Press, 2010. 176 p.
4. Послание Президента Республики Казахстан НА. Назарбаева народу Казахстана. Новое десятилетие—новый экономический подъем—новые возможности Казахстана. Астана, 29 января 2010 года.
5. William Petersen. *Malthus: Founder of Modern Demography*. New edition. Cambridge, MA: Transaction Publishers, Nov 17, 1998. 302 p.
6. World Population to 2300: Department of Economic and Social Affairs, *Population Division*, United Nations. New York; 2004.
7. World Population Prospects: The 2008 Revision Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat. June 2009.
8. Cangelosi P.R. Baby boomers: are we ready for their impact on health care? *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. Sep 2011;49(9):15–17.
9. Radner D.B. The retirement prospects of the baby boom generation. *Soc Secur Bull*. 1998;61(1):3–19.
10. Tamiya N., Noguchi H., Nishi A. et al. Population ageing and wellbeing: lessons from Japan's long-term care insurance policy. *Lancet*. 2011 Sep 24;378(9797):1183–92.
11. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. <http://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hw/populate/index.html>
12. Index Mundi <http://www.indexmundi.com/g/g.aspx?v=31&c=ja&l=en>
13. Lutz W., Sanderson W., Scherbov S. The end of world population growth. *Nature*. Aug 2, 2001;412:543–545.
14. Ten Great Public Health Achievements—United States, 1900–1999. *CDC-Morbidity and Mortality Weekly Report*. Apr 2, 1999;48(12):241–243.
15. Caillol M., Le Coz P., Aubry R., Bréchat P.H. Health system reforms, economic constraints and ethical and legal values. *Sante Publique*. 2010 Nov-Dec;22(6):625–36.
16. Deprest J.A., Flake A.W., Gratacos E., Ville Y., Hecher K., Nicolaides K. et al. The making of fetal surgery. *Prenat Diagn*. Jul 2010;30(7):653–667.
17. Sinha S.K. Why the elderly could bankrupt Canada and how demographic imperatives will force the redesign of acute care service delivery. *Health Pap*. 2011;11(1):46–51.
18. Grando M.A., Peleg M., Cuggia M., Glasspool D. Patterns for collaborative work in health care teams. *Artif Intell Med*. 2011 Nov;53(3):139–60.
19. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th ed.
20. Международная классификация болезней МКБ-10. <http://www.mkb10.ru/>
21. Шарман А. Биомедицина, здоровье и долголетие. APM-Vedlink, Bethesda, MD, USA, 2010. 230 с.
22. Шарман А. Формула здоровья Global Technology Network, 2009. 116 с.
23. Шарман А. Качество жизни, здоровье и долголетие. Корпорация “Атамұра”, Астана 2011. 208 с.
24. Gavrilova N.S., Gavrilov L.A. Comments on dietary restriction, Okinawa diet and longevity. *Gerontology*. Aug 31, 2011. DOI=000329894&typ=pdf
25. Peterson M.J., Giuliani C., Morey M.C. et al. Physical activity as a preventative factor for frailty: the health, aging, and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(1):61–68.
26. Pryde M.M., Kannel W.B. Efficacy of dietary behavior modification for preserving cardiovascular health and longevity. *Cardiol Res Pract*; 28, 2010;2011:820457.
27. Healthy people 2020 <http://www.healthypeople.gov/2020/default.aspx>
28. Ikeda N., Saito E., Kondo N. et al. What has made the population of Japan healthy? *Lancet*. 2011; 17;378(9796):1094–105.
29. Агентство Республики Казахстан по статистике <http://www.stat.kz/>
30. WHO Global Health Observatory Data Repository <http://apps.who.int/ghodata/?theme=country>
31. Ageing and work in Europe European foundation for the improvement of living and working conditions. 2007 Dublin, Ireland. website: www.eurofound.europa.eu

Глава II

Теории старения, биология и физиология старения

Алмаз Шарман, PhD, д.м.н., профессор; Александр Гуляев, д.м.н., профессор; Раушан Исаева, д.м.н.; Айнур Акильжанова, PhD, д.м.н

Анализ многочисленных теорий старения свидетельствует о значительных изменениях воззрения исследователей под влиянием достижений науки и практики. При этом четко прослеживается тенденция от чисто теоретических и гипотетических рассуждений к более научно-обоснованным концептуальным подходам в теориях старения. Именно научно-обоснованный подход позволил многим авторам предлагать или предполагать конкретные меры по увеличению долголетия, предупреждению заболеваний ассоциированных с возрастом. Следует особо отметить, что главным достижением последних десятилетий является концептуальное понимание старения не как фатально запрограммированного процесса повреждения и дряхления организма, а как сложного, комплексного процесса адаптации со сложными регуляторными изменениями, поиск и воздействие на которые могут предупредить развитие патологических состояний, усугубляющих старение, повысить качество здоровья людей пожилого и старческого возраста. Если ранние теории старения базировались на органных или системных нарушениях организма, то последующие теории основываются на клеточных и молекулярно-генетических механизмах. Именно последние свидетельствуют в пользу не различий в теориях старения, а скорее во взаимном дополнении с учетом отсутствия цельной интегрирующей концепции пострепродуктивного онтогенеза, который мог бы наиболее полно образом охватить все многообразие системных процессов, приводящих к различным видам старения, а также обосновать возможные интегральные программы улучшения качественного долголетия и антистарения. Разработка интегральной концепции пострепродуктивного онтогенеза имеет, с нашей точки зрения, большое научно-практическое значение, особенно с учетом современных достижений и новых знаний в области геномики, протеомики и регенеративной медицины. Концепция пострепродуктивного онтогенеза, основанная на особенностях синергического и антагонистического взаимодействия различных процессов, которые ранее способствовали генетически и филогенетически детерминированному репродуктивному развитию организма, противодействуя многим воздействиям эндогенного и экзогенного характера, предполагает перестройку эволюционно сложившихся регуляторных процессов репродукции в сторону специализации на процессах адаптации целостного организма к внутренним и внешним

воздействиям при угасании репродуктивной функции. При этом потеря одних функций может компенсироваться усилением и перепрограммированием других функций и способов передачи сигналов. Впоследствии естественные сбои в пострепродуктивном онтогенезе могут способствовать либо усилению, либо ослаблению процессов, приводящих к различным видам старения. Изучение особенностей дисбаланса процессов, приводящих к устойчивому поддержанию репродуктивности и его постепенному угасанию позволит объяснить многие вопросы онтогенеза человека и развития старения, в частности.

Прежде чем рассмотреть основные теории, объясняющие процесс старения человека, попробуем определить ключевые точки любой возможной теории старения. К числу таковых, безусловно, относятся вопросы: Что такое старение? Почему организм человека стареет? Понятно, что однозначного ответа на эти вопросы нет, но есть предположения. Фонд «Наука за продление жизни» организовал заочную дискуссию по основным вопросам биологии старения, в которой приняли участие ведущие ученые, занимающиеся проблемами геронтологии. Кардинальные вопросы с вариантами полученных ответов [1] приведены ниже и отражают, как нам представляется, наиболее распространённую точку зрения на процессы старения человека и перспективы коррекции этого процесса.

Что такое старение?

1. Увеличение вероятности смерти по биологическим причинам.
2. Реализация программы самоуничтожения.
3. Нарушение гомеостаза на различных уровнях организации живой системы в результате возраст-зависимого снижения функциональности систем поддержания постоянства внутренней среды.

Почему организмы подвергаются прогрессирующему и необратимому уменьшению физиологических функций в последней части своей жизни?

1. Существует программа старения.
2. Катастрофическое накопление случайных повреждений.
3. Антагонистическая плейотропия (квазипрограмма старения).

С учётом именно этих ключевых точек рассмотрим наиболее популярные теории старения. Вообще более 300 теорий было предложено, чтобы объяснить процесс старения [2], но до сих пор ни одна из них не является общепринятой. И все же, традиционные теории старения утверждают, что старение не является строго адаптационным процессом или генетически запрограммированным процессом.

В соответствии с обзорной работой Kunlin Jin [3] современные биологические теории старения в организме человека подразделяются на две основные категории: теории запрограммированного старения и теории старения в результате повреждения или ошибок. Теории запрограммированного старения предполагают, что старение является результатом выполнения биологического графика. Обычно описывают три подкатегории теорий запрограммированного старения: (1) *Программируемое Долголетие*. Предполагается, что старение является результатом последовательного включения и отключения отдельных генов, обсуждается роль генетической нестабильности в старении и динамике процесса старения [4]. (2) *Эндокринная Теория*. Биологические часы контролируют темп старения, действуя посредством гормонов при ключевой роли сигнализации через инсулиноподобный фактор роста IGF-1 [5]. (3) *Иммунологическая Теория*. Иммунная система может быть запрограммирована на снижение функционирования с течением времени, что приводит к повышенной уязвимости к инфекционным заболеваниям и, таким образом, к старению и смерти [6]. Действительно, нарушение регуляции иммунного ответа косвенно связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями, воспалительными процессами, болезнью Альцгеймера и раком [7].

Теории ущерба или ошибок включают в себя: (1) *Теории износа*. Клетки и ткани организма изнашиваются в результате старения. Эта теория старения впервые была представлена Dr.

August Weismann, немецким биологом в 1882 году, но звучит вполне разумно и сегодня. (2) *Теория уровня жизнедеятельности*: чем выше уровень базального метаболизма, тем короче жизнь организма [8]. Модифицированная версия теории подчёркивает антагонизм роста и стрессоустойчивости [9]. (3) *Теория перекрёстных сшивок, предложенная Bjorksten* в 1942 году [10]. Согласно этой теории, накопление химических перекрёстных сшивок важных макромолекул, например коллагена приводит к повреждению клеток и тканей, замедлению физических процессов, т.е. к старению [11]. (4) *Свободнорадикальные теории*. Эти теории, предполагают, что супероксид и другие свободные радикалы повреждают макромолекулярные компоненты клетки, что приводит к накоплению повреждений клеток, и, в конечном счёте, к прекращению их функционирования. Обзор Афанасьева показывает, что активные формы кислорода (АФК), вероятно, самый важный фактор, ответственный за старение клеток организма, и, что АФК сигнализация может рассматриваться как дальнейшее развитие свободнорадикальной теории старения [12]. (5) *Теория соматических повреждений ДНК*. Понятно, что повреждения ДНК происходят постоянно в клетках живых организмов. Генетические мутации возникают и накапливаются с возрастом, вызывая ухудшение функционирования клеток. В частности, повреждение митохондриальной ДНК может привести к митохондриальной дисфункции. Таким образом, считается, что старение—результат повреждения генетической целостности клеток организма.

В этом же ключе председатель и директор по науке Фонда SENS «стратегии достижения пренебрежимого старения инженерными методами» (strategies for engineered negligible senescence), главный редактор академического журнала «Rejuvenation Research» Обри ди Грей выделяет 7 основных типов повреждений, происходящих при старении [13]: приводящие к раку мутации ядерной ДНК; мутации митохондриальной ДНК; накопление в клетках выведенных из обмена продуктов жизнедеятельности («мусора»); накопления выведенных из обмена продуктов жизнедеятельности вне клеток; потеря клеток; старение клеток; образование внеклеточных перекрёстных связей.

Далее идёт описание некоторых, наиболее разработанных теорий и гипотез старения.

2.1 СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ

На фоне существования множества теорий и гипотез, объясняющих процесс старения, свободно-радикальная теории старения, кажется, получает наиболее широкое признание в качестве правдоподобного объяснения основных метаболических реакций, лежащих в основе процессов старения [14]. Свободно-радикальная теория старения была впервые сформулирована в пятидесятые годы Harman, который выдвинул гипотезу, согласно которой существует один общий процесс накопления эндогенных кислородных радикалов, опосредующий негативное влияние факторов окружающей среды и модифицирующий генетические факторы и в конечном итоге, ответственный за старение и смерть всех живых существ [15,16]. Эта теория была пересмотрена в 1972 г. [17], когда именно митохондрии были определены как субстраты, ответственные за большинство свободно радикальных реакций, связанных с процессом старения. Он также предположил, что продолжительность жизни определяется уровнем свободных радикалов в митохондриях. Считается, что с увеличением возраста вследствие окислительного стресса, появляется дисбаланс между производством свободных радикалов и антиоксидантной защитой [18]. Повышение уровня окислительных повреждений ДНК, белков и липидов и снижение активности антиоксидантной системы сопутствуют старению организмов [19,20]. Однако, даже если ясно, что с возрастом идёт накопление окислительных повреждений, пока не ясно, способствует ли этот процесс старению во всех организмах и насколько он универсален. Так, долгоживущие, старые дрозофилы имеют, тем не менее, повышенный уровень супероксиддисмутазы и повышенную устойчивость к окислительным стрессам [21]. Это также относится и к долгоживущим мутантам червей, также устойчивым к окислительному стрессу и имеющим

связанное с возрастом увеличение активности супероксиддисмутазы и каталазы [22]. Но, тем не менее, возможность увеличения продолжительности жизни *Caenorhabditis elegans* с помощью веществ, имитирующих каталазу и/или супероксиддисмутазу показывает, что антиоксидантные соединения могут играть важную роль в задержке старения [23].

Свободно-радикальная теория старения делится на несколько гипотез, обращающих внимание на исключительную роль отдельных органелл и типов повреждённых молекул в процессе старения [24]. Например, была выдвинута гипотеза о ключевой роли митохондриальной ДНК, поскольку именно мутации в митохондриальной ДНК могут ускорить повреждение клетки свободными радикалами, внося изменения в уровень активности компонентов в электрон-транспортной цепи. А неисправность цепей электронного транспорта и накопление свободных радикалов впоследствии приводят к ещё большему повреждению митохондриальной ДНК и стимулирует, в конечном счёте, мутации митохондриальной ДНК. Этот «порочный круг» мутаций и генерации свободных радикалов и считается причиной клеточного старения [25].

Другая гипотеза утверждает, что старение связано с накоплением недоокисленных белков в клетках. Возраст-зависимое снижение уровня деградации окисленных белков может быть ответственным за накопление поврежденных, дисфункциональных молекул в клетках [26].

Предполагается также, что окислительное повреждение может быть важным источником соматических мутаций, на этом строится так называемая теория старения вследствие соматических мутаций. Эта теория предполагает, что накопление генетических мутаций в соматических клетках представляет собой конкретную причину старения [27].

Идентификация свободно-радикальных реакций в качестве промоторов процесса старения подразумевает, что вмешательство, направленное на ограничение или ингибирование свободно-радикальных реакций должно уменьшать скорость старения, скорость формирования возрастных изменений и болезней [28]. Ранее был описан идеальный «золотой треугольник» окислительного баланса, в котором окислители, антиоксиданты и биомолекулы-мишени размещены по вершинам фигуры, а равновесие сбалансировано [29].

Прямым следствием этой гипотезы является клиническое применение антиоксидантов у пожилых пациентов. Хотя использованию антиоксидантных пищевых добавок уделяется все большее внимание практически во всех развитых странах, доказательства их полезности по-прежнему скудны и двусмысленны. В самом деле, если некоторые эпидемиологические исследования показали, что пищевые добавки с витамином Е уменьшают риск развития рака и сердечно-сосудистых заболеваний, то такие наблюдения не являются универсальными, а противоречивых сведений множество [30]. Неопределённость в отношении использования антиоксидантов сохраняется даже в модельных исследованиях на животных [31].

На основе имеющейся информации пока невозможно безоговорочно принимать или оспаривать теорию окислительного стресса, как основную теорию старения. Существует явная и очевидная необходимость проведения более тщательных исследований с неординарными экспериментальными моделями животных. Также очевидна потребность в контролируемых клинических исследованиях для более глубокого понимания роли оксидативного стресса в старении и долголетье [32].

2.2 МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ

В принципе, митохондриальная теория представляет собой частный случай свободно-радикальной теории. Митохондрия имеет свой аппарат репарации повреждений ДНК экзогенными и эндогенными агентами, в роли которых чаще всего выступают свободные радикалы. Митохондриальная ДНК хоть и включает только 1%–3% генетического материала клетки животного, но вносит вклад в клеточную физиологию гораздо больший, чем можно думать, ориентируясь только на этот процент. Митохондриальная ДНК, находясь

в непосредственной близости от места появления свободных радикалов кислорода, представляет собой доступную мишень для нежелательного воздействия радикалов кислорода. Оксидативное повреждение ДНК вызывает изменение нуклеотидных оснований и другие виды повреждения. Наибольший вред наносит 8-оксогуанин, который накапливается в ДНК с возрастом. Повреждение мтДНК обычно гораздо обширнее и сохраняется дольше, чем повреждение ядерной ДНК [33,34]. Кроме того, поскольку митохондриальная ДНК кодирует полипептиды сети передачи электронов, то любые мутации митохондриальной ДНК неизбежно влияют на всю цепь переноса электронов, потенциально изменяя и функции многочисленных ядерных генов, участвующих в формировании цепи переноса электронов. Наконец, дефекты в цепи переноса электронов могут давать ряд плейотропных эффектов, поскольку влияют на клеточную энергетику [35].

Фрамингемское исследование ишемической болезни сердца и долголетия выявило, что долгожительство в большей степени связано со временем материнской смертности, чем отцовской. Это предполагает, что именно митохондриальная ДНК, передающаяся от матери, может играть важную роль в определении продолжительности жизни [36]. Даже если этот вопрос ещё остаётся спорным [37], то результаты некоторых исследования уже наглядно демонстрируют, что продолжительность жизни связана с конкретным полиморфизмом митохондриальной ДНК [38,39,40]. Митохондриальная теория старения часто рассматривается как продолжение и уточнение теории свободных радикалов [41,42]. Мутации митохондриальной ДНК накапливаются постепенно в течение жизни и несут прямую ответственность за дефицит в цепях окислительного фосфорилирования, ведущий к появлению активных форм кислорода. Первостепенная значимость именно митохондрий в процессах старения и в определении продолжительности жизни, подтверждается тем, что химические мутагены и липофильные канцерогены (например, полициклические ароматические углеводороды) вызывают в значительно большей степени повреждения митохондриальной ДНК, чем ядерной [43,44,45,46]. На этом основании, собственно, и выдвинута гипотеза о том, что накопление повреждений митохондриальной ДНК ускоряет старение.

На сегодняшний день, теория свободных радикалов и митохондриальная теория являются двумя наиболее известными и обсуждаемыми теориями старения, которые относительно удовлетворительно могут объяснить, как и почему у людей в процессе старения развиваются определённые нарушения физиологии и появляются связанные с возрастом болезни. Довольно много данных есть и о том, что митохондрии могут играть ключевую роль в патогенезе некоторых нейродегенеративных заболеваниях. Технологии, ориентированные на коррекцию митохондриальной дисфункции представляют собой новый вариант антивозрастной терапии [47]. Именно эти теории являются наиболее известными и пережили испытание временем. Есть основание утверждать, что окислительный стресс вызывает повреждение митохондрий, возникает порочный круг, в котором повреждённые митохондрии производят увеличенное количество активных форм кислорода, что в свою очередь, ведёт к прогрессирующему увеличению ущерба для этих органелл. Нет оснований не соглашаться с мнением Romano et al., [48] о том, что если старение считать результатом окислительного стресса, то антиоксидантные технологии, направленные на митохондрии, обоснованно можно использовать для замедления темпов старения и предотвращения возраст-ассоциированной патологии.

2.3 ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ

Эта теория старения предполагает, что старение является результатом изменений, происходящих в экспрессии генов [49,50]. Если будет подтверждено, что изменения в экспрессии генов могут регулировать процесс старения, то будет совершён большой шаг вперёд в понимании механизма старения и появится отправная точка для разработки мероприятий,

направленных на замедление старения. Хотя понятно, что для многих генов с возрастом меняется уровень экспрессии, маловероятно, что изменение экспрессии может касаться именно каких-то специфических генов, которые непосредственно обеспечивают процесс старения [51]. На сегодняшний день доказательства, относительно правомерности данной теории остаются спорными, и старение обычно рассматривается как случайный процесс, а не как запрограммированный механизм, напрямую регулируемый генами. Но между тем, уже известно, по крайней мере, 15 различных генетических манипуляций, обеспечивающих продление жизни в таких организмах, как дрожжи, плодовые мухи, нематоды и мыши [52]. Однако, до сих пор неизвестно, как белки, которые кодируются этими генами, участвуют в регуляции продолжительности жизни. На основе генетической теории старения в настоящее время формируется прикладное направление омоложения, так называемая технология перепрограммирования клеток в плюрипотентное состояние.

Исследования, проведённые на модельных организмах, подтвердили существование генов, тем или иным образом влияющих на процесс старения.

Дрожжи. Генетические исследования на дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* ведутся с 1959 г. [53]. Доказано, что ген *sir2* (Silent Information Regulator Two) продлевает жизнь дрожжам на 30% [54], участвуя в процессе ответной реакции организма на стресс и ограничении калорий [55]. Гомологом *sir2* у млекопитающих является ген SIRT1. При выключении SIRT1, мыши рождаются с явной физической и умственной задержкой развития. В зависимости от их генетического фона, такие мыши часто умирают вскоре после рождения, выжившие особи—стерильны и слабее и меньше контрольных [56]. У гетерозиготных мышей особых изменений в продолжительности жизни отмечено не было [57]. Избыток SIRT1 наблюдается у мышей, испытывающих ограничение калорий [58]. Повышенные дозы SIRT1 в β -клетках поджелудочной железы усиливают выделение инсулина [59]. Мыши с умеренной гиперэкспрессией SIRT1 набирают массу наравне с контрольными, получавшими диету с высоким содержанием жиров [60]. Умеренная гиперэкспрессия SIRT1 замедляет возраст-ассоциированное усиление гипертрофии сердца, апоптоз и появление биомаркеров старения, в то время как высокий уровень гиперэкспрессии приводит к кардиомиопатии и другим отрицательным эффектам [61].

Нематоды. *Caenorhabditis elegans* была первым многоклеточным организмом, чей геном был полностью секвенирован и первым организмом, у которого были открыты гены долгожительства. Главным открытием, сделанным с помощью нематод, является инсулиновая сигнальная система, плейотропно влияющая на процесс старения. Ген *age1* является рецессивным аллелем у *C. elegans*. Этот ген увеличивает продолжительность жизни нематод, в среднем на 40% при +20°C и на 65% при +25°C. Максимальное зафиксированное продление жизни составляло 110% или 46,2 дней. Скорее всего, эффект *age-1* связан со снижением функции самооплодотворения у нематод либо с другими неизвестными метаболическими или физиологическими изменениями [62]. Подавление инсулинового сигналинга значительно продлевает жизнь нематодам [63]. Молекулярная характеристика генов нематод *daf-2* и *age-1* показала, что *daf-2* гомологичен генам млекопитающих, кодирующим инсулиновый рецептор (IR) и рецептор инсулин-подобного фактора роста-1 (IGF-1R) [64], а *age-1* гомологичен каталитическим субъединицам фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), расположенным ниже IR и IGF-1R [65]. Подавление инсулинового сигналинга также продлевает жизнь *D. melanogaster* [66], а угнетение инсулин-IGF-1R сигналинга влияет на продолжительность жизни мышей [67]. Сам по себе ген *daf-12* не продлевает жизнь нематод, однако определённые комбинации *daf-2* и *daf-12* увеличивают продолжительность жизни почти в 4 раза [68]. *Daf-16* является основной мишенью инсулин-IGF-1R сигналинга. Наличие активных белков *daf-16* способствует увеличению длительности жизни у мутантов с угнетённым инсулин-IGF-1R сигналингом [69].

Дрозофила. На сегодняшний день нет более изученного в генетическом отношении многоклеточного организма, чем *Drosophila melanogaster*, на этом объекте впервые установлена связь наследственности с процессом старения [70]. Установлено, что гиперэкспрессия *cat* вызывает заметную задержку старения у короткоживущих особей дрозофил [71], но при этом не вызывает никаких изменений у долгоживущих мух [72]. Гиперэкспрессия *cat* удлинняет жизнь и мышей, но это скорее связано с низкой частотой сердечных патологий нежели с задержкой процесса старения [73]. Гиперэкспрессия *cat* замедляет развитие возрастной сократительной дисфункции кардиомиоцитов [74]. Несмотря на то, что многие учёные говорят о важной роли *cat* в старении, прямых указывающих на то доказательств не было найдено по сей день. *Chico*—это ген *D.melanogaster*, кодирующий субстрат инсулинового рецептора, который участвует в инсулин-IGF-1R сигналинге. Мутация *chico* увеличивает среднюю продолжительность жизни гомозиготной мухи на 48%, а гетерозиготной—на 36% [75]. Гиперэкспрессия гена *sod1* в мотонейронах *D. melanogaster* увеличивает длительность жизни на 40%. Повышенная устойчивость к окислительному стрессу указывает на то, что такая аномальная продолжительность жизни связана с усилением RO метаболизма. Эти результаты показывают, что наличие *sod1* в мотонейронах является важным фактором, влияющим на процесс старения и продолжительность жизни дрозофил [76]. Гиперэкспрессия *sod2* также приводит к продлению жизни *D. Melanogaster* [77]. Нарушение процессов репарации клеточных компонентов, таких как ДНК, белки и мембраны, снижает продолжительность жизни у различных модельных организмов. Отсутствие *mei-41* (репарация ДНК) снижает продолжительность жизни у *D. melanogaster*, в то время как мухи с одной или двумя дополнительными копиями гена живут значительно дольше [78]. Гиперэкспрессия гена *pcmt* (репарация белков) также ведёт к долголетию [79].

Мышь. *Mus musculus* является наиболее генетически близким к человеку (79%) короткоживущим модельным организмом [80]. Почти все известные гены долгожительства мыши имеют гомологов у человека [81]. Гиперэкспрессия *gh* (гормон роста) у трансгенных мышей приводит к различным фенотипическим эффектам, в том числе и к значительному сокращению продолжительности жизни мышей, возможно, обусловленное ранним началом патологических изменений в почках. Тем не менее, такие мыши испытывают и другие симптомы ускоренного старения, включая астроцитоз, укороченный репродуктивный период и раннее начало возрастных изменений когнитивной функции. В пользу предположения о влиянии гормона роста на длительность жизни мышей говорят их мутанты с дефицитом *gh*, процесс старения которых значительно замедляется и, соответственно, увеличивается продолжительность жизни. Данная гипотеза также подтверждается натурными наблюдениями за отношением размера тела к длительности жизни внутри одного вида [82]. Ген *klotho* кодирует гормон млекопитающих, который негативно регулирует деятельность IR и IGF-1R, подавляя их аутофосфорилирование [83]. Генетическое угнетение *klotho* приводит к раннему развитию различных старость-ассоциированных заболеваний, в том числе эктопической кальцификации, кожной и мышечной атрофии, остеопении, кальцификации аорты и эмфиземе лёгких [84], тогда как гиперэкспрессия ингибирует инсулин-IGF-1R сигналинг, продлевая жизнь модельного организма [84]. При нарушении репарации повреждённых клеток происходит их апоптоз, либо остановка цикла деления. P53 является супрессором опухоли, участвуя в регуляции клеточного цикла, апоптозе и репарации ДНК [85]. Опыты, проведённые на модельных организмах, говорят о причастности p53 к старению. У *C. Elegans*, *D. melanogaster* и *M. musculus* угнетение экспрессии p53 увеличивает продолжительность жизни [86]. Однако у мышей это приводит к повышенному риску возникновения рака [87]. Аллельные варианты и мутации генов *daf-2* и *FoxO* (ортологи генов IGF-1 и FOX1-4 человека) способны почти вдвое удлинить жизнь дрозофилы и мышей [88]. До 30% увеличивается продолжительность жизни мышей с KL-VS аллелем гена *Klotho*, продукт которого участвует в регуляции выработки инсулина через ген IGF-1

и в обмене костной ткани через ген рецептора витамина D-VDR-3 [89,90]. Значительное удлинение продолжительности жизни (до 150% от средней величины) отмечается у мышей и крыс, несущих мутации карликовости в гене гормона роста GF, который открывает «инсулиновый каскад», а также в генах, модулирующих уровень гормонов и гормональную активность гипофиза (PRO P-1).

Среди генов, влияющих на продолжительность жизни, находится ген каталазы (CAT), обезвреживающей перекисные соединения, ген P66Shc, продукт которого уничтожает свободные радикалы, и семейство генов Clock, регулирующих синтез и активность кофермента Q-убиквитина, нейтрализующего все метаболические токсины клетки [91]. Положительный эффект на продолжительность жизни оказывают некоторые мутации митохондриальных генов (C150H, 517BA), замедляющие процессы клеточного дыхания, а также антиапоптозный ген BCL-2, белковый продукт которого делает более устойчивой к разрушению мембрану митохондрий. Положительный эффект на продолжительность жизни оказывает и ген CETP (cholesterol ester transfer protein), мутация которого в 405 кодоне ведет к увеличению размеров липопротеиновых (холестериновых) частиц в крови, что препятствует их проникновению в стенки сосудов и формированию атеросклеротических бляшек [92]. Заслуживает внимания и регуляторный ген PPARA, контролирующий экспрессию множества генов, вовлеченных в обмен жирных кислот и глюкозы. Полиморфизм этого гена (замена G на C в кодоне 372) приводит к переключению аэробного гликолиза (генотип GG) на анаэробный (генотипы GC или CC) [93].

Генетика старения человека. Важнейшим итогом выполнения Международного проекта «Геном человека» явилась идентификация практически всех генов человека, многие из которых, как показали дальнейшие исследования, прямо или косвенно вовлечены в процессы старения организма [94]. В таб. 2–1 приведен сокращенный список генов человека, мутации и полиморфизмы которых, как было показано в многочисленных популяционных исследованиях, ассоциированы (сцеплены) с «долгожительством» и, следовательно, со старением.

Складывается впечатление, что именно повышением активности генов семейства Sirtuin можно объяснить благотворное влияние голодания на продолжительность жизни человека. Индукция активности этих генов может быть достигнута и при помощи экзогенных факторов, например, препарата резвератрола, который содержится в красных винах [97].

Таблица 2–1. Экспериментально установленные и подтвержденные гены старения человека

№	Символ гена	Название гена/Функции	Номер ссылки
1	FOXO 1-4	Рецептор инсулина и инсулинового ростового фактора IGF-1	96
2	KLOTHO	Обмен инсулина, IGF1, витамина D	57
3	PROP-1	Модуляция уровня гормонов гипофиза	95
4	HGF	Гормон роста человека	59
5	CLOCK	Синтез кофермента Q-убиквитина	95
6	CAT	Каталаза (обезвреживание перекисных соединений)	58
7	P66She	Нейтрализация свободных радикалов	66
8	MTP	Микросомальный белок-переносчик	65
9	CETP	Белок-транспортёр холестерина	65
10	TOR	Рост и питание клеток	96
11	PPARA	Регулятор обмена жирных кислот и типа гликолиза	65
12	SIRT-1	Предполагаемый главный регулятор процесса старения	60, 61

Известны уже около 18 других веществ растительного происхождения, которые могут активировать работу генов SIRT. Некоторые из этих модуляторов уже проходят клинические испытания.

Все эти наблюдения позволяют некоторым исследователям рассматривать гены семейства SIRTUIN как главные регуляторные гены, контролирующие процессы старения у человека, осуществляющие координационную (надзорную) функцию не только над структурными генами, но даже над многими регуляторными генами—транскрипционными факторами [97]. Дальнейшие исследования этого интересного семейства покажут, действительно ли они играют главенствующую роль в старении или являются, безусловно, важными, но отнюдь не уникальными генами, контролирующими этот архисложный, многоуровневый процесс. В частности, имеются некоторые данные, указывающие на возможную онкогенность гена SIRT 1 [92]. Удивительно, но связь онкогенности и продолжительности жизни отмечена и для ряда других генов, таких как онкосупрессоры P53 и lgl (дрозофила) [98], а также уже упоминавшийся ранее ген FOXO [88]. Гетерозиготность по этим генам блокирует развитие опухолей, гомозиготность—ускоряет процесс старения, по-видимому, за счет апоптоза и быстрого истощения запаса стволовых клеток.

В плане проблемы долгожительства особенно интересен недавно идентифицированный ген papog, активация которого ведет к резкому «омоложению» клеток млекопитающих и человека и даже способствуют их превращению в стволовые (родоначальные) клетки, что открывает широкие перспективы для направленного восстановления поврежденных органов и тканей [99]. Однако необходимо подчеркнуть, что большинство генов, отвечающих непосредственно за процессы старения, находятся на стадии научных исследований и в настоящий момент не могут быть использованы в массовом прогностическом рутинном скрининге, в отличие от многочисленных генов, аллельные варианты которых обнаруживают неслучайное сцепление с различными мультифакториальными заболеваниями, влияющими на продолжительность жизни. Суммируя, можно отметить, что благодаря достижениям науки и, прежде всего, генетики, стала очевидной решающая роль генома в процессах старения. Генетическую основу процесса старения составляют особые гены-регуляторы, получившие название генов старения (aging genes). Некоторые из таких генов-кандидатов уже идентифицированы. Изучение механизмов их действия и поиск других генов старения активно продолжается.

Объективно оценить вклад отдельных генов, генных семейств и целого генома можно только путём тщательного анализа их работы (экспрессии) на разных стадиях развития в норме и при патологии. Такие исследования были начаты сравнительно недавно, но уже имеющиеся уже результаты заслуживают самого серьёзного внимания [100,101,102]. Так, с помощью техники экспрессионных чипов были изучены особенности профилей экспрессии практически всех генов человека (33 000) у 74 индивидуумов в возрасте 27–92 лет [100]. Объектом исследования были здоровые участки почек, удалённых по различным медицинским показаниям. Изменения характера экспрессии отмечались в 985 генах, из которых в 742 экспрессия возрастала, а в 343—существенно уменьшалась. Эти гены были названы age regulated genes (гены, регулирующие возраст). Возрастные экспрессионные профили ARG вполне соответствовали морфологическим и физиологическим изменениям в органе (почке). Любопытно, что в корковом и мозговом веществе почки экспрессионные профили частично перекрывались. Аналогичная зависимость была отмечена и при сравнении экспрессионных профилей разных органов. Так, из 447 ARG, проанализированных в почках, 227 ARG были обнаружены и в других тканях, и их экспрессия так же менялась с возрастом. Похоже, что все ARG действуют в одном направлении. На этом основании был сделан вывод, что старение, действительно, связано не с целым геномом, а лишь с отдельными генами, набор которых в разных тканях может варьировать. Ослабление активности этих генов при старении должно вести к однотипному нарушению клеточных функций, что, в конечном счёте, снижает специфическую функцию всего органа. Отсюда и

следовал логичный вывод о том, что старение—это медленное угасание транскрипционной активности, функциональная дегенерация всего генома.

TOR—стимулируемое квази-программированное старение. Квази-программа является бесцельным продолжением полезной программы, которая не была выключена после ее завершения. Квази-программа активируется антагонистическими плеiotропными генами, которые являются полезными в начале жизни за счет старения в дальнейшей жизни. Большинство генов, предупреждающих старение и долголетие составляют mTOR путь [103,104]. MTOR является абсолютно необходимым во время эмбрионального развития [105,106]. В пост-развитии mTOR участвует в процессе старения и возрастных заболеваний [103].

Питательные вещества активируют mTOR и вызывают инсулин-резистентность в клеточной культуре [107,108], а также у грызунов и человека [109,110,111,112]. Существует отрицательная обратная связь между инсулин-сигналингом и TOR. Когда mTOR активируется, он блокирует инсулин сигналинг (инсулинорезистентность) [107,113]. Стоит отметить, что резистентность к инсулину связана с преждевременной менопаузой у некоторых пациентов [114].

2.4 ТЕЛОМЕРНАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ

Клеточная теория старения была разработана в 1965 году, когда старение клеток было описано как процесс, характеризующийся ограниченным числом делений клетки [115]. Это ограничение «репликативного потенциала» происходит после некоего количества делений клеток и неизбежно приводит к необратимым изменениям физиологии [116]. Теломеры, представляющие собой специализированную последовательность ДНК, расположены на концах эукариотических хромосом. У людей теломеры состоят из повторяющихся последовательностей TTAGGG [117]. Теломераза—рибонуклеопротеин, фермент обратной транскриптазы, который поддерживает длину хромосом [118]. Отсутствие теломеразы может являться основой для клеточного старения [119]. Бессмертные клетки в целом имеют стабильную длину теломера, а теломеры смертных клеток укорачиваются с каждым делением клетки. Таким образом, установлена связь между наличием теломеразы, хромосомной стабильностью и смертностью клеток. В самом деле, в специализированных бессмертных типах клеток (например: стволовые клетки, половые клетки, Т-лимфоциты), теломераза стабильно поддерживает длину теломера. Кроме того, теломераза присутствует в 85%–95% раковых клеток и в этом варианте также обеспечивает стабильность теломера, что позволяет избежать репликативного старения [120].

В активно делящихся дифференцированных клетках, с каждым делением клетки, некоторое количество ДНК обязательно теряется на конце хромосомы, в результате теломеры становятся все более короткими, и это в конечном счете, приводит к прекращению клеточной пролиферации [121]. Этот процесс прогрессивного укорочения теломера начинается вскоре после зачатия, когда клетки начинают дифференциацию.

Таким образом, укорочение теломера и потеря теломеразы в обычных соматических клетках оказываются вовлеченными в работу молекулярных часов запускающих клеточное старение [122], обеспечивающих снижение пролиферативного потенциала и появление возраст-зависимой патологии [123,124,125].

Эта теория открыла новые направления исследований для потенциальных «anti-aging» вмешательств [126,127]. К сожалению, до сих пор мало известно о механизмах, контролирующих экспрессию теломеразы в соматических клетках и даже пока не ясно, как это знание могло бы улучшить наше понимание старения человека. Хотя, результаты интенсивных исследований на данный момент показывают, что теломераза может быть тесно вовлечена в клеточное старение и регуляция её имеет большие перспективы, однако в понимании этих возрастных механизмов мы находимся еще в самом начале. Предполагается, что

дисфункция теломер активизирует p53-опосредованный механизм клеточного старения и апоптоза. [128]. Как теломеры, так и теломераза связаны с клеточным старением и апоптозом, закономерно предполагать, что в силу этого теломер и теломераза играют ключевую роль в старении организма, появлении онкологических и наследственных синдромов, а также в развитии хронических возраст-ассоциированных болезней [129].

2.5 ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ГИПОТЕЗА СТАРЕНИЯ

Важность воспаления в процессе старения была признана относительно недавно [130,131]. Тем не менее, гипотеза относительно роли воспаления в старении стремительно развивается и даже появился неологизм «inflamm-aging» [132]. Даже если связь воспаления и старения спорна, важно подчеркнуть, что она согласуется с другими теориями старения. В самом деле, известна тесная взаимосвязь между воспалением и оксидативным повреждением [133].

Как указывается в обзоре Pizza et al., [134] многие исследования показали, что большинство фенотипических характеристик, наблюдаемых в процессе старения, являются результатом хронического воспалительного состояния называемого «inflammaging», протекающего частично под генетическим контролем.

2.6 ИММУННАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ

В 1989 году Franceschi предложил иммунную теорию старения или сетевую теорию старения [135], в которой предположил, что старение косвенно контролируется сетью клеточных и молекулярных иммунных механизмов. В частности, макрофаги выделяются как основной модулятор порочного круга, существующий между неспецифическим иммунитетом, воспалением и стрессом. Активация макрофагов вследствие хронического стресса может объяснить картину субклинического хронического течения воспалительных процессов у пожилых людей. Лимфоциты также подвергаются непрерывному возрастному антигенному стрессу при старении, в результате такого хронического воздействия уменьшается (даже истощается) пул наивных клеток, и истощается пул Т-клеток. Эта гипотеза о роли иммунной системы при старении поддерживается о высокой заболеваемости опухолями и большой восприимчивости к инфекциям пожилых людей [136,137].

Одной из основных, фундаментальных причин старения иммунной системы называют структурную и функциональную инволюцию тимуса и связанное с этим снижение выхода наивных Т-лимфоцитов [138,139,140]. Эта потеря наивных Т-клеток ослабляет способность иммунной системы к адаптации и ответу на новые антигенные раздражители. Хотя точных механизмов, ответственных за возраст-зависимую инволюцию тимуса не выявлено, множество различных гипотез пытаются объяснить этот феномен, среди них—утрата различных факторов роста, гормонов, влияющих на лимфоидные структуры и содействующие функции тимуса. Известно, что влияние на инволюцию тимуса оказывает гормон роста (GH), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF1), фактор роста кератиноцитов (KGF), фактор роста нервов (NGF), интерлейкина-7 (IL-7), рилизинг фактор гонадотропного гормона (GnRH) [141,142,143,144]. Наиболее обширные исследования проведенные для гормона роста [145,146] и грелина (стимулятор выброса гормона роста и регулятор пищевого поведения) [147,148] демонстрируют их вклад в функционирование тимуса и его возрастную инволюцию. Результатом этих исследований можно считать предложение использовать комплекс гормонов (GH + GRL), цитокинов (IL-7) и факторов роста (IGF-1) с целью торможения старения тимуса и иммунной системы у пожилых людей [149].

2.7 НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ТЕОРИЯ СТАРЕНИЯ

Утверждение о двунаправленной связи между нервной и иммунной системами является общепринятым [150]. С возрастом происходит функциональное снижение иммунной и нервной систем, а также регуляция отношений между этими двумя системами приходит в расстройство, что приводит к потере гомеостаза и повышению риска смерти [151,152]. Нейроэндокринная теория предполагает, что старение происходит из-за изменения в нервной и эндокринной функции, которые имеют решающее значение для гомеостаза. Возрастные изменения, не только избирательно влияют на нейроны и гормоны, регулирующие эволюционно значимые функции, такие как размножение, рост и развитие, но также оказывают влияние на уровень адаптации к стрессу. Таким образом, продолжительность жизни, регулируется «биологическими часами». Изменения в работе биологических часов (например, снижение реакции на раздражители, регулирующие часы, избыточная или недостаточная координация) будут иметь своим следствием старение [153,154,155]. Реально важным компонентом этой теории является гипотеза о гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, как основном регуляторе начала и окончания каждого этапа жизни и основном факторе обеспечивающем сохранение и поддержание внутреннего гомеостаза несмотря на постоянные изменения среды [156]. Старение согласно этой теории следует рассмотреть, как результат снижения способности переживать стресс. Со старением, снижение симпатической регуляции характеризуется: (1) сокращением количества катехоламиновых рецепторов в периферических тканях; (2) снижением уровня белков теплового шока, которые повышают устойчивость к стрессу; (3) снижением возможности у катехоламинов для стимуляции белков теплового шока; (4) уменьшением уровня циркулирующих гормонов роста, тестостерона, эстрогена, дегидроэпиандростерона и других гормонов. Хотя построенные на нейроэндокринной теории технологии вмешательства в процессы старения, как было показано в клинических исследованиях, меняют некоторые физиологические признаки, связанные со старением, негативные побочные эффекты встречаются слишком часто. Признано, что необходимы дальнейшие исследования, прежде чем гормон роста или другие гормональные препараты для «антистарения» могут рассматриваться как безопасные и полезные для долгосрочного применения.

2.8 ТЕОРИЯ «ПЕРЕКРЕСТНЫХ СШИВОК» ИЛИ ТЕОРИЯ ГЛИКОЛИЗИРОВАНИЯ БЕЛКОВ

Согласно этой теории механизм старения немного похож на воздействие свободных радикалов. Белки могут повреждаться свободными радикалами и через гликозилирование (Glycation, Maillard reaction, non-enzymatic glycosylation). Это реакция, в которой восстановленные сахара присоединяются к белку без участия ферментов (к амино-группам лизина и аргинина, которые вовлечены в построение пептидной связи) [157]. Роль агрессивных веществ в данной теории отводят сахарам, в первую очередь—всегда присутствующей в организме глюкозе. Результат—это кетоамин, называемый Amadori product [158]. Гликозилирование и образование Amadori product-обратимых реакций, окисление Amadori product с образованием advanced glycation end products (AGEs)—процесс необратимый [159]. Тут теория гликозилирования белков переплетается со свободнорадикальной теорией: при образовании AGEs в клетке в 50 раз возрастает содержание свободных радикалов. Образование AGEs с поперечными сшивками в коллагене сосудов вовлечено в возникновение атеросклероза и нефропатии при диабете, катаракте и болезни Альцгеймера [160,161,162]. Образование AGEs—универсальный признак старения в коже, мышцах, легких, сосудах и др. органах [163].

В Clinical Sciences Research Institute, University of Warwick проводятся исследования гликозилирования белков, его роли в повреждении клеток и старении. Недавно ученые из этого института Найла Раббани (Naila Rabbani) и Пол Торнелли (Paul Thornalley) опубликовали статью «Дикарбоновые шивки повреждают электростанции: гликозилирование митохондриальных белков и оксидативный стресс». Защита митохондриальных белков от гликозилирования эндогенными дикарбоновыми соединениями, метилглиоксалом и глиоксалом предотвращает увеличение продукции свободных радикалов и действие оксидативного стресса на протеом в течении жизни и в ходе старения у нематод. Это свидетельствует о том, что повреждение гликозилированием митохондриального протеома приводит к нарушению функционирования митохондрий, что в свою очередь приводит к оксидативному стрессу.

Теория гликозилирования белков является частным и самым распространенным случаем теории повреждения белков. Данная теория обосновывает поиск и создание лекарственных препаратов, которые разбивают внутренние шивки и превращают их в питательные вещества для клетки. Идут довольно обширные поиски биологически активных субстанций подавляющих гликолизирование белков, например исследуется витамин B₆, его природная форма пиридоксамин, салидрозид (salidroside) экстракты женьшеня и др. [164,165,166].

Таким образом, каждая из основных теорий старения (свободно-радикальная теория, иммунологическая теория, воспалительная теория, митохондриальная теория) содержит полезную и важную информацию для понимания физиологических изменений, происходящих при старении. Однако, эти теории глобально не дают объяснений процесса старения [167]. В этом контексте, поиск одной причины старения (например, одного гена или падения тела системы) недавно был заменен на понимание проблемы старения, как чрезвычайно сложного, многофакторного процесса [168,169,170]. В самом деле, логично и очень вероятно, что несколько процессов одновременно взаимодействуют и работают на разных уровнях функциональной организации [171]. Очевидно, продуктивнее считать, что различные теории старения не взаимоисключают, а дополняют друг друга, и тогда можно более или менее логично объяснить большую часть процесса нормального старения [172,173].

Общим фактором для большинства описанных теорий старения являются некоторые молекулярные механизмы, имеющие значение в патогенезе старения.

2.9 МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

Понятно, что регуляция процесса клеточного старения значительно варьирует в зависимости не только от вида организма, но даже в разных типах клеток одного и того же вида [174]. Например, укорочение теломера является основной причиной старения фибробластов человека [175], а старение фибробластов мыши не зависит от укорочения теломера, но происходит посредством окислительного стресса [176,177].

Разнообразные стимулы, провоцирующие старение (окислительный стресс, укорочение теломера и др), реализуют свои эффекты через несколько генетических путей. В настоящее время все более обсуждается участие гена p53 в процессах старения, так появилось предположение, что воздействие через p53 может тормозить старение [178,179,180,181,182].

p53 известен в качестве ключевого опухолевого супрессора [183,184,185,186]. В то же время установлено, что p53 имеет огромное влияние на продолжительность жизни разных организмов через реализацию своей опухоль-подавляющей функции. Предотвращая развитие опухолей в начале жизни, p53 является важным геном гарантирующим долголетие [187,188]. Однако, недавние исследования также показали, что p53 играет существенную роль как регулятор старения у червей, дрозофил, мышей и людей. Интересно, что новые данные свидетельствуют, что p53 может контролировать процесс старения вне своей опухоль-подавляющей функции [189].

Известно, что в стареющих клетках p53 фосфорилируется и уровень транскрипции повышается, хотя mRNA и уровень белка остаются неизменными [190,191,192].

Влияние p53 на старение и продолжительность жизни людей выявлено в нескольких эпидемиологических исследованиях [193,194,195,196]. Примечательно, что в проспективном исследовании когорты людей в возрасте 85 лет и старше ($n = 1226$), у лиц, гомозиготных по p53 P72 аллели отмечалось значительное, на 41% увеличение выживаемости по сравнению с лицами, имеющими p53 R72 аллель ($P = 0,032$), хотя они имели в 2,5 раза повышенную заболеваемость раком ($P = 0,007$) [197,198]. Во втором исследовании, проведенном Smetannikova et al., [199] обнаружено, что именно p53 P72 аллель присутствовала у 131 долгожителей в Новосибирской и Тюменской областях. Совсем недавно, Ørsted et al. [200] исследовали влияние кодона 72 SNP на продолжительность жизни в когорте 9219 участников в возрасте от 20 до 95 лет датского населения. Они нашли, что в целом 12-летняя выживаемость была значительно увеличена у лиц с одной p53 P72 аллелью на 3% ($P = 0,003$) и у лиц, гомозиготных по p53 P72 аллель на 6% ($P = 0,002$) по сравнению с лицами, гомозиготными по p53 R72 аллели. Медианная продолжительность жизни для лиц, гомозиготных по p53 P72 аллели была увеличена на 3 года по сравнению с лицами, гомозиготными по p53 R72 аллели. Эти же авторы также продемонстрировали увеличение выживаемости после развития рака для лиц, гомозиготных по p53 P72 аллели по сравнению с людьми, имеющими p53 R72 аллель.

Результаты всех этих клинических исследований, а также результаты экспериментальных исследований указывают, что p53 участвует в регуляции старения и определении продолжительности жизни, но ее роль является сложной и зависимой от множества факторов.

Механизмы, с помощью которых p53 регулирует старение и долголетие, остаются неясными. Было предложено несколько потенциальных механизмов, в том числе регулирование через инсулин/инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), TOR, стволовые клетки, через влияние на процессы окислительного стресса и на синтез активных форм кислорода (АФК-ROS).

Предполагают, что посредством, транскрипционной регуляции 7 различных целевых генов p53 негативно регулирует инсулин/IGF-1 и TOR сигнализацию, что позволяет подавлять деление и рост клеток. В то же время, поскольку снижение TOR/инсулин/IGF-1 сигнализации увеличивает продолжительность жизни, p53 может регулировать старения и долголетие посредством снижения сигнализации по этим двум критическим путям [201,202,203,204,205,206].

Кроме того, p53 активируется и играет важную роль в стресс-индуцированном варианте преждевременного старения [207,208,209,210,211].

Схема, (рис. 2–1) заимствованная из статьи Feng et al., [212] иллюстрирует предполагаемое участие p53 в регуляции процесса старения через систему окислительного стресса.

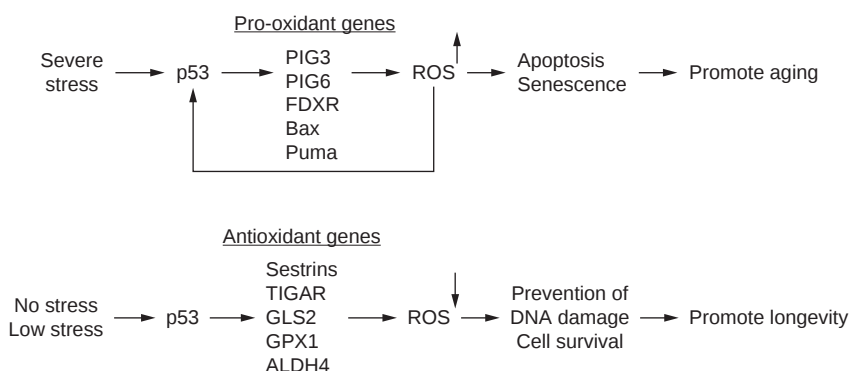


Рисунок 2–1. p53 как регулятор окислительного стресса, продукции активных форм кислорода (АФК) и продолжительности жизни.

Из схемы следует, что p53 стимулирует либо прооксидантную, либо или антиоксидантную активность, в зависимости от типа и степени стрессового сигнала. В нестрессовой ситуации или при низком уровне стресса p53 выборочно индуцирует экспрессию группы антиоксидантных генов, таких как *sestrins*, *TIGAR*, *GLS2*, *GPX1* и *ALDH4*, что имеет своим следствием снижение уровня продукции АФК в клетках. Эта антиоксидантная функция p53 защищает клетки от окислительного стресса, индуцированного повреждением ДНК и позволяет увеличить выживаемость клеток, а, следовательно, предотвращает старение. В ответ на сильный стресс p53 избирательно стимулирует экспрессию группы прооксидантных генов, в том числе *PIG3*, *PIG6*, *FDRX*, *Bax* и *Puma*, что обеспечивает повышение АФК в клетках. Эта прооксидантная функция p53 приводит к p53-опосредованному апоптозу и старению.

Есть результаты исследований, показывающие, что изменения активности p53 влияют на количество, самообновление, пролиферацию и дифференцирование стволовых/прогениторных клеток [213,214,215] и этот путь тоже можно считать механизмом влияния на старение и продолжительность жизни.

Результаты всех вышеупомянутых исследований, проведённых на различных организмах (черви, мухи, мыши, человек), убедительно показывают, что p53—очень важное, но сложное звено в регуляции старения и продолжительности жизни; p53 может, как содействовать старению, так и предотвращать старение. К настоящему времени p53 можно считать геном, гарантирующим предотвращение развития опухолей в ранний период жизни и таким образом, обеспечивающим долгожительство, роль p53 и механизмы регуляции старения и продолжительности жизни, независимые от ее опухоль-подавляющей функции по-прежнему непонятны. Очевидно, что лишь дальнейшие исследования позволят понять сложную роль p53 в регуляции старения и долголетия.

Далее приводим обобщённое описание основных биохимических процессов, развивающихся в процессе старения—метилование, гликолизирование и оксидация (описание оксидативных реакций приведено несколько выше).

Метилирование ДНК и старение

Молекулярные события, определяющие транскрипцию, имеют решающий интерес для геронтологов, поскольку регуляция экспрессии генов коренным образом влияет на старение и старческие изменения. Факторы, влияющие на экспрессию гена, но не прямо вызывающие изменения в генетическом коде, могут играть роль в старении. Одним из них является метилирование ДНК [216]. До 5% всех остатков цитозина в ДНК млекопитающих метилировано по 5' позициям с образованием 5-метилцитозина (5mC). Это единственное постоянно модифицированное основание в ДНК высших эукариот. Метилирование происходит в обеих нитях ДНК симметрично, и остатки 5mC всегда фланкируются остатками гуанина со стороны 3'-конца. Метилированные остатки цитозина выполняют различные функции, но что ещё более важно, метилирование ДНК вовлечено в регуляцию активности генов. Изменения в метилировании, в частности деметилирование динуклеотидов у позвоночных, связано с изменением уровня транскрипции. Возрастное деметилирование ДНК было впервые описано в 1973 г. Б. Ф. Ванюшиным и соавт. [217]. При этом была обнаружена разница в степени деметилирования в тканях крыс—в ткани мозга оно преобладало над тканью печени. В дальнейшем было обнаружено возрастное снижение 5mC в легких и культурах фибробластов кожи, для последних была показана связь деметилирования со снижением возможности к росту в культуре [218]. Было высказано предположение о том, что возрастное деметилирование предрасполагает клетки к опухолевой трансформации.

В представленной ниже таблице суммированы сведения о генах человека, возрастные нарушения функции которых обусловлены гиперметилованием [219].

Таблица 2–2. Гены человека, повреждаемые гиперметилированием

Ген	Функция	Локализация на хромосоме	Орган
<i>CSPG2</i>	Протенин-гликан хряща	5q12-14	Толстая кишка
<i>DBCCR1</i>	Супрессорный локус	9q32-33	Мочевой пузырь
<i>ER</i>	Рецептор эстрогенов	6q25.1	Толстая кишка
<i>HIC1</i>	Цинксодержащий белок	17p13.3	Предстательная железа
<i>IGF-2</i>	Инсулинподобный фактор-2	11p15.5	Толстая кишка
<i>MYOD1</i>	Фактор миогенеза	11p15.4	» »
<i>hMLH1</i>	Репарация ДНК	2q22	Желудок
<i>N33</i>	Супрессорный ген рака предстательной железы	8p22	Толстая кишка

Как указывает Y. Yuasa [220] аберрантные участки метилирования ДНК размером от 0,5 до нескольких тысяч пар оснований являются существенным механизмом инактивации активности генов и часто наблюдается при раке. Эти участки располагаются вблизи генов, часто они обнаруживаются около промоторных областей широко экспрессирующихся генов. Возрастное гиперметилирование наблюдали в нормальной слизистой оболочке толстой кишки и в ряде других органов, причем хронические воспалительные процессы, например хронический язвенный колит или инфицирование *Helicobacter pylori*, ассоциированы с избыточным метилированием. Отмечают, что возрастное метилирование увеличивается с возрастом линейно, хотя степень его нарастания может варьировать. Метилирование таких генов репарации ДНК, как *hMLH1*, *MGMT* и *GSTP1*, приводя к их инактивации, может способствовать возрастному накоплению мутаций и, возможно, к ускоренному старению и увеличению риска развития рака.

Гликозилирование белков и ДНК

Нуклеиновые кислоты и белки могут быть модифицированы с помощью добавления сахаров к их свободным аминогруппам, что ведет к структурной и функциональной перестройке молекул. Интерес к реакции между глюкозой и белками, известной как реакция Мейяра (Maillard), значительно вырос после того, как стало очевидно, что глюкоза способна ковалентно, без участия ферментов, модифицировать белки в условиях *in vivo* [220]. Процесс неферментативного гликозилирования включает несколько этапов: связывание глюкозы со свободными аминогруппами с образованием оснований Шиффа, с последующим их превращением в более стабильные продукты Амадори и затем в конечные продукты глубокого гликозилирования (AGE—advanced glycosylation endproducts). Конечные продукты реакции Мейяра труднорастворимы, устойчивы к протеолитическому расщеплению, весьма активны химически и способны образовывать внутримолекулярные сшивки (например, в коллагене), ковалентно связывать белки, вследствие своего быстрого обновления (например, ЛПНП, IgG), а также некоторые другие вещества, имеющие свободные аминогруппы (ДНК, некоторые липиды), химически инактивировать окись азота (NO).

Была выявлена группа мембранных белков, принадлежащих к суперсемейству иммуноглобулинов, которые выполняют функцию рецепторов для глубоко гликозилированных молекул. AGE-рецепторы обнаружены на фибробластах, Т-лимфоцитах, в почках (мезангиальные клетки), в стенке сосудов (эндотелий и гладкомышечные клетки), в мозге, а также в печени и селезенке, где они выявляются в наибольшем количестве, то есть в тканях, богатых макрофагами. В макрофагах происходит наиболее интенсивное разрушение

продуктов реакции Мейяра, при этом происходят активация эндоцитоза и синтез многих регуляторных молекул, в частности инсулинподобного фактора роста (IGF-1) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), являющихся стимуляторами деления фибробластов, гладкомышечных и мезангиальных клеток [221]. В таблице приведены сведения об основных процессах, развивающихся при активации рецепторов к конечным продуктам гликозилирования.

Неэнзиматическое гликозилирование биологически важных молекул становится все более важной областью в изучении диабета и процесса нормального старения. Такие моносахара, как Д-глюкоза или Д-галактоза, запускают цепь химических событий, продуцирующую метаболиты, способные создавать ковалентные связи внутри белковых молекул и связывать различные белки между собой. В коллагене, содержащем большое количество глюкозы, было обнаружено увеличение количества связей у пожилых и больных диабетом по сравнению с нормальными людьми. Такое увеличение количества связей в коллагене снижает его эластичность. Это изменение на молекулярном уровне может являться причиной утолщения базальной мембраны, например в мезангиальном матриксе почек, и может приводить к почечной недостаточности при диабете, а также быть причиной возрастного снижения функции почек. Полагают, что этот механизм играет роль в сужении артерий, уменьшении сосудистого кровотока и снижении гибкости сухожилий.

Гипергликемия способствует образованию конечных продуктов гликозилирования и активных форм кислорода [222]. Было установлено, что гипергликемия способствует накоплению делеций в митохондриальной ДНК и других мутаций в клетках мышечной оболочки сосудов. При нелеченном диабете с высоким уровнем глюкозы наблюдаются многие признаки ускоренного старения, такие как нарушенное заживление ран, катаракта, повреждения сосудов и капилляров и повышенный риск развития рака. Накопление маркера AGE пентозидина ускорено при диабете и рассматривается как адекватный маркер старения [223]. Было показано, что в коллагене кожи коротко- и долгоживущих видов животных уровень маркера гликозилирования пентозидина был обратно пропорционален видовой максимальной продолжительности жизни. Ключевая роль механизма передачи сигнала инсулина как фактора, определяющего долголетие, убедительно показана на различных моделях беспозвоночных [224].

Как известно, одним из эффективных способов предупреждения старения является снижение калорийности пищи, возможным механизмом влияния такой диеты является снижение концентрации глюкозы в крови и уменьшение неэнзиматического присоединения глюкозы к долгоживущим белкам, например к гемоглобину [225,226]. Снижение концентрации глюкозы приводит к снижению как гликозилирования белков, так и перекисного окисления липидов. Определяющим негативный эффект гликозилирования является не собственно присоединение глюкозы к долгоживущим белкам, а происходящее вследствие этого обусловленное свободными радикалами их окислительное повреждение. Нуклеотиды и ДНК также подвергаются неэнзиматическому гликозилированию, что приводит к мутациям из-за прямого повреждения ДНК и инактивации систем репарации ошибок рекомбинации. Это также вызывает повышенную ломкость хромосом. В настоящее время изучаются подходы к предупреждению влияния гликозилирования на долгоживущие белки с помощью фармакологических и генетических воздействий. Так, использование аминогуанидина может быть полезным в лечении обусловленных возрастом и диабетом осложнений. Показано, что он предупреждает изменение базальной мембраны, атеросклероз и поражение почек при диабете. Длительное введение мышам и крысам антидиабетических бигуанидов приводило к замедлению старения репродуктивной системы, увеличению продолжительности жизни животных [227,228,229,230].

Итак, несмотря на упоминание множества теорий старения, понятно, что значительная их часть имеет лишь историческое значение. Хорошо известно, что есть всего два противоположных подхода к объяснению старения: согласно одному из них, этот процесс

возникает в результате реализации генетической программы; другой подход предполагает отсутствие такой программы, что привлекает внимание к различным сбоям, повреждениям, отклонениям, ошибкам, рассогласованиям, неизбежно возникающим в любом сложном организме. Предполагается, что мощность восстанавливающих систем организма заведомо недостаточна для полного устранения отклонений. Поэтому часть этих повреждений, например под влиянием свободных радикалов (главным образом активных форм кислорода), ускользает от коррекции и, накапливаясь, приводит к старению.

В современной геронтологии доминирующей становится точка зрения, что первичные причины старения имеют молекулярную природу. В частности, свидетельством тому является последний конгресс Международной ассоциации биомедицинской геронтологии 2010 г., где большинство докладов было посвящено свободно—радикальной теории старения. Исходя из подобных представлений, уже сейчас можно создавать достаточно полные теории старения и понимать, как в принципе можно бороться с процессами старения и стимулировать процессы антистарения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батин М.А., Москалёв А.А. Различные подходы к изучению процесса старения и их воплощение в рамках комплексной междисциплинарной программы «Наука против старения» Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева, 2009, т. LIII, № 3.- С.5-9.
2. Medvedev Z.A. An attempt at a rational classification of theories of aging. *Biol Rev.* 1990;65:375–398.
3. Jin K. Modern biological theories of aging. *Aging Dis.* 2010 Oct 1;1(2):72–74.
4. Davidovic M., Sevo G., Svorcan P., Milosevic D.P., Despotovic N., Erceg P. Old age as a privilege of the “selfish ones.” *Aging Dis.* 2010;1:139–146.
5. van Heemst D. Insulin, IGF-1 and longevity. *Aging Dis.* 2010;1:147–157.
6. Cornelius E. Increased incidence of lymphomas in thymectomized mice—evidence for an immunological theory of aging. *Experientia.* 1972;28:459.
7. Rozemuller A.J., van Gool W.A., Eikelenboom P. The neuroinflammatory response in plaques and amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2005;4:223–233.
8. Brys K., Vanfleteren J.R., Braeckman B.P. Testing the rate-of-living/oxidative damage theory of aging in the nematode model *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol.* 2007;42:845–851.
9. Rollo C.D. Aging and the Mammalian Regulatory Triumvirate. *Aging Dis.* 2010;1:105–138.
10. Bjorksten J. The crosslinkage theory of aging. *J Am Geriatr Soc.* 1968;16:408–427.
11. Bjorksten J., Tenhu H. The crosslinking theory of aging—added evidence. *Exp Gerontol.* 1990;25:91–95.
12. Afanas'ev I. Signaling and damaging functions of free radicals in aging—free radical theory, hormesis, and TOR. *Aging Dis.* 2010;1:75–88.
13. Hang in There: The 25-Year Wait for Immortality. Ker Than. Date: 11 April 2005 Time: 02:32 AM ET <http://www.livescience.com/6967-hang-25-year-wait-immortality.html>.
14. De La Fuente M. Effects of antioxidants on immune system ageing. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:S5–S8.
15. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1957;2:298–300.
16. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature.* 2000;408:239–247.
17. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc.* 1972;20:145–147.
18. Sastre J., Pallardo F.V., Garcia de la Asuncion J. et al. Mitochondria, oxidative stress and aging. *Free Rad Res.* 2000;32:189–198.
19. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures. *Physiol Res.* 1998;78:547–581.
20. Shringarpure R., Davies K.J. Protein turnover by the proteasome in aging and disease. *Free Radic Biol Med.* 2002;32:1084–1089.
21. Arking R., Burde V., Graves K. et al. Forward and reverse selection for longevity in *Drosophila* is characterized by alteration of antioxidant gene expression and oxidative damage patterns. *Exp Gerontol.* 2000;35:167–185.
22. Larsen P.L. Aging and resistance to oxidative damage in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci.* 1993;90: 8905–8909.
23. Melov S., Ravenscroft J., Malik S. et al. Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science.* 2000;289:1567–1569.
24. Weinert B.T., Timiras P.S. Theories of aging. *J Appl Physiol.* 2003;95:1706–1716.
25. Mandavilli B.S., Santos J.H., Van Houten B. Mitochondrial DNA repair and aging. *Mutat Res.* 2002;509:127–151.
26. Shringarpure R., Davies K.J. Protein turnover by the proteasome in aging and disease. *Free Radic Biol Med.* 2002;32:1084–1089.

27. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures. *Physiol Res.* 1998;78:547–581.
28. Harman D. The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal.* 2003;5:557–561.
29. Carmeli E., Coleman R., Reznick A.Z. The biochemistry of aging muscle. *Exp Gerontol.* 2002;37:477–489.
30. Butler R.N., Fossel M., Harman S.M. et al. Is there an anti-aging medicine? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57A:B333–B338.
31. Anisimov V.N. Life span extension and cancer risk: myths and reality. *Exp Gerontol.* 2001;36:1101–1136.
32. Shi Y., Buffenstein R., Pulliam D.A., Van Remmen H. Comparative studies of oxidative stress and mitochondrial function in aging. *Integr Comp Biol.* 2010; 50(5):869–879.
33. Richter C., Park J.W., Ames B.N. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci.* 1988;85:6465–6467.
34. Ames B.N. Endogenous oxidative DNA damage, aging, and cancer. *Free Radic Res Commun.* 1989;7:121–128.
35. Alexeyev M.F., LeDoux S.P., Wilson G.L. Mitochondrial DNA and aging. *Clin Sci (Lond).* 2004;107:355–364.
36. Brand F.N., Kiely D.K., Kannel W.B. et al. Family patterns of coronary heart disease mortality: the Framingham longevity study. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:169–174.
37. Ross O.A., McCormack R., Curran M.D. et al. Mitochondrial DNA polymorphism: its role in longevity of the Irish population. *Exp Gerontol.* 2001;36:1161–1178.
38. Ivanova R., Lepage V., Charron D. et al. Mitochondrial genotype associated with French Caucasian centenarians. *Gerontology.* 1998;44:349.
39. Tanaka M., Gong J.S., Zhang J. et al. Mitochondrial genotype associated with longevity. *Lancet.* 1998;351:185–186.
40. De Benedictis G., Rose G., Carrieri G. et al. Mitochondrial DNA inherited variants are associated with successful aging and longevity in humans. *FASEB J.* 1999;13:1532–1536.
41. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc.* 1972;20:145–147.
42. Miquel J., Economos A.C., Fleming J. et al. Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol.* 1980;15:575–591.
43. Wunderlich V., Schutt M., Bottger M. et al. Preferential alkylation of mitochondrial deoxyribonucleic acid by N-methyl-N-nitrosourea. *Biochem J.* 1970;118:99–109.
44. Allen J.A., Coombs M.M. Covalent binding of polycyclic aromatic compounds to mitochondrial and nuclear DNA. *Nature.* 1980;287:244–245.
45. Niranjani BG, Bhat NK, Avadhani NG. Preferential attack of mitochondrial DNA by aflatoxin B1 during hepatocarcinogenesis. *Science.* 1982;215:73–75.
46. Rossi S.C., Gorman N., Wetterhahn K.E. Mitochondrial reduction of the carcinogen chromate: formation of chromium(V). *Chem Res Toxicol.* 1988;1:101–107.
47. Serviddio G., Romano A.D., Cassano T., Bellanti F., Altomare E., Vendemiale G. Principles and therapeutic relevance for targeting mitochondria in aging and neurodegenerative diseases. *Curr Pharm Des.* 2011;17(20):2036–55.
48. Romano AD, Serviddio G, de Matthaes A, Bellanti F, Vendemiale G. Oxidative stress and aging. *J Nephrol.* 2010 Sep–Oct;23(suppl 15):S29–S36.
49. Kanungo M.S. A model for aging. *J Theor Biol.* 1975;53:253–261.
50. Weinert B.T., Timiras P.S. Theories of aging. *J Appl Physiol.* 2003;95:1706–1716.
51. Teixeira I.N., Guariento M.E. Biology of aging: theories, mechanisms, and perspectives. *Cien Saude Colet.* 2010 Sep;15(6):2845–57.
52. Butler R.N., Fossel M., Harman S.M. et al. Is there an anti-aging medicine? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57A:B333–B338.
53. Mortimer R.K., Johnston J.R. Life span of individual yeast cells. *Nature.* 1959;183:1751–1752.
54. Kaerberlein M., McVey M., Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev.* 1999;13:2570–2580.
55. Haigis M.C., Guarente L.P. Mammalian sirtuins—emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes Dev.* 2006;20:2913–2921.
56. McBurney M.W., Yang X., Jardine K. et al. The mammalian SIR2alpha protein has a role in embryogenesis and gametogenesis. *Mol Cell Biol.* 2003;23:38–54.
57. Li Y., Xu W., McBurney M.W., Longo V.D. SirT1 inhibition reduces IGF-I/IRS-2/Ras/ERK1/2 signaling and protects neurons. *Cell Metab.* 2008;8:38–48.
58. Cohen H.Y., Miller C., Bitterman K.J. et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science.* 2003;305:390–392.
59. Moynihan K.A., Grimm A.A., Plueger M.M. et al. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metab.* 2005;2:105–117.
60. Pfluger P.T., Herranz D., Velasco-Miguel S., Serrano M., Tschöp M.H. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:9793–9798.
61. Alcendor R.R., Gao S., Zhai P. et al. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. *Circ Res.* The genetics of *Caenorhabditis elegans* II. *Genetics.* 1974;77N 1:71–94.
62. Friedman D.B., Johnson T.E. A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. *Genetics.* 1988;118:75–86.
63. Larsen PL. Asking the age-old questions. *Nat Genet.* 2001;28:102–104.

64. Kimura K.D., Tissenbaum H.A., Liu Y., Ruvkun G. Daf-2 an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 1997;277:942–946.
65. Morris J.Z., Tissenbaum H.A., Ruvkun G. A phosphatidylinositol-3-OH kinase family member regulating longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1996;382:536–539.
66. Giannakou M.E., Partridge L. Role of insulin-like signalling in *Drosophila* lifespan. *Trends Biochem Sci*. 2007;32:180–188.
67. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature*. 2003;421:182–187.
68. Larsen P.L., Albert P.S., Riddle D.L. Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*. 1995;139:1567–1583.
69. Mukhopadhyay A., Tissenbaum H.A. Reproduction and longevity: secrets revealed by *Caenorhabditis Elegans*. *Trends Cell Biol*. 2007;17:65–71.
70. Loeb J., Northrop J.H. Is there a temperature coefficient for the duration of life? *Proc Nat Acad Sci*. 1916;2:456–457.
71. Orr W.C., Sohal R.S. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science*. 1994;263:1128–1130.
72. Orr W.C., Sohal R.S. Does overexpression of Cu, Zn-SOD extend life span in *Drosophila melanogaster*? *Exp Gerontol*. 2003;38:227–230.
73. Schriener S.E., Linford N.J., Martin G.M. et al. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science*. 2005;308:1909–1911.
74. Wu S., Li Q., Du M., Li S.Y., Ren J. Cardiac-specific overexpression of catalase prolongs lifespan and attenuates ageing-induced cardiomyocyte contractile dysfunction and protein damage. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:81–87.
75. Clancy D.J., Gems D., Harshman L.G. et al. Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein. *Science*. 2001;292:104–106.
76. Parkes T.L., Elia A.J., Dickinson D., Hilliker A.J., Phillips J.P., Boulianne G.L. Extension of *Drosophila* lifespan by overexpression of human SOD1 in motor neurons. *Nat Genet*. 1998;19:171–174.
77. Hu D., Cao P., Thiels E. et al. Hippocampal long-term potentiation, memory, and longevity in mice that overexpress mitochondrial superoxide dismutase. *Neurobiol Learn Mem*. 2007;87:372–384.
78. Symphorien S., Woodruff R.C. Effect of DNA repair on aging of transgenic *Drosophila melanogaster*: I. mei-41 locus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:782–787.
79. Chavous D.A., Jackson F.R., O'Connor C.M. Extension of the *Drosophila* lifespan by overexpression of a protein repair methyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:14814–14818.
80. Vijg J. Aging of the Genome: The Dual Role of DNA in Life and Death. Oxford: Oxford University Press; 2007:384.
81. Moskalev A.A. Prospective trends in genetics of aging and longevity. *Adv Gerontol*. 2009;22(1):92–103.
82. Bartke A. Can growth hormone (GH) accelerate aging? Evidence from GH-transgenic mice. *Neuroendocrinology*. 2003;78:210–216.
83. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J.D. et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*. 2005;309:1829–1833.
84. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390:45–51.
85. Ko L.J., Prives C. p53: puzzle and paradigm. *Genes Dev*. 1996;10:1054–1072.
86. Bauer J.H., Helfand S.L. New tricks of an old molecule: lifespan regulation by p53. *Aging Cell*. 2006;5:437–440.
87. Campisi J. Cancer and ageing: rival demons? *Nat Rev Cancer*. 2003;3:339–349.
88. Brunet A. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by SIRT1 deacetylase. *Science*. 2004;303:2011–2015.
89. Arking E.B. Association between functional variants of the KLOTHO gene and high density lipoprotein cholesterol, blood pressure, smoke and longevity. *Circ Rec*. 2005;96:412.
90. Kawano K.J., Ogata N., Chiano M. et al. Klotho gene polymorphisms associated with bone density of aged postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2002;17:1744–1751.
91. Bachg D. The role of oxidative stress and polymorphisms in antioxidant enzyme genes in ageing and associated diseases. *J Europ Anti-Aging Med*. 2006;3:10–13.
92. Grossman T. Latest advances in antiaging medicine. *Keio J Med*. 2005;54:85–94.
93. Secko D. Long life and forkhead deacetylation. *The Scientist*. 2006;20(8):59–62.
94. Brookes A.J. The essence of SNP. Review. *Gene*. 1999;234(2):177–186.
95. Kuningas M., Mooijart S.P., van Heemst D, Zwaan B.J., Slagboom P.E., Westendorp R.G.J. Genes encoding longevity: from model organisms to humans. *Aging Cell*. 2008; 7:270–280.
96. Bass TM, Weinkove D, Houthoofd K, Gems D, Partridge L. Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev*. 2007; 128:546–552.
97. Das DK, Mukherjee S, Ray D. Resveratrol and red wine, healthy heart and longevity. *Heart Fail Rev*. 2010; 15(5):467–77.
98. Ukrainseva S.V., Yashin A.I. Opposite phenotype of cancer and aging arise from alternative regulation of common pathways. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1010:489–492

99. Racila D., Bickenbach J.R. Are epidermal stem cells unique with respect to aging? *Aging*. 2009;1(8).
100. Graham E., Rodwell J., Sonu R. et al. The transcriptional profile of aging in the human kidney. *PLOS Biology*. 2004;2(12):1–23.
101. Su A.L., Cooke M.P., Chang K.A. et al. Large-scale analysis of the human and mouse transcriptomes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:4465–4470.
102. Welle S., Brooks A.I., Delhanty J.M. et al. Skeletal muscles gene expression profiles in 20–29 year old and 65–71 year old woman. *Exp Gerontol*. 2004;39:369–377.
103. Blagosklonny M.V. Aging and immortality: quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition. *Cell Cycle*. 2006;5:2087–2102.
104. Blagosklonny M.V. An anti-aging drug today: from senescence-promoting genes to anti-aging pill. *Drug Disc Today*. 2007;12:218–224.
105. Gangloff Y.G., Mueller M., Dann S.G. et al. Disruption of the mouse mTOR gene leads to early postimplantation lethality and prohibits embryonic stem cell development. *Mol Cell Biol*. 2004;24:9508–2516.
106. Murakami M., Ichisaka T., Maeda M. et al. mTOR is essential for growth and proliferation in early mouse embryos and embryonic stem cells. *Mol Cell Biol*. 2004;24:6710–6718.
107. Shah O.J., Wang Z., Hunter T. Inappropriate activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K cassette induces IRS1/2 depletion, insulin resistance, and cell survival deficiencies. *Curr Biol*. 2004;14:1650–1656.
108. Tremblay F., Marette A. Amino acid and insulin signaling via the mTOR/p70 S6 kinase pathway. A negative feedback mechanism leading to insulin resistance in skeletal muscle cells. *J Biol Chem*. 2001;276:38052–38060.
109. Liu Z., Wu Y., Nicklas E.W., Jahn L.A., Price W.J., Barrett E.J. Unlike insulin, amino acids stimulate p70S6K but not GSK-3 or glycogen synthase in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:E523–E528.
110. Tremblay F., Krebs M., Dombrowski L. et al. Overactivation of S6 kinase 1 as a cause of human insulin resistance during increased amino acid availability. *Diabetes*. 2005;54:2674–2684.
111. Krebs M., Brunmair B., Brehm A. et al. The Mammalian target of rapamycin pathway regulates nutrient-sensitive glucose uptake in man. *Diabetes*. 2007;56:1600–1607.
112. Khamzina L., Veilleux A., Bergeron S., Marette A. Increased activation of the mammalian target of rapamycin pathway in liver and skeletal muscle of obese rats: possible involvement in obesity-linked insulin resistance. *Endocrinology*. 2005;146:1473–1481.
113. Briaud I., Dickson L.M., Lingohr M.K., McCuaig J.F., Lawrence J.C., Rhodes C.J. Insulin receptor substrate-2 proteasomal degradation mediated by a mammalian target of rapamycin (mTOR)-induced negative feedback down-regulates protein kinase B-mediated signaling pathway in betac-ells. *J Biol Chem*. 2005;280:2282–2293.
114. Cheang K.I., Sharma S.T., Nestler J.E. Is metformin a primary ovulatory agent in patients with polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol*. 2006;22:595–604.
115. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1965;37:614–636.
116. Campisi J. Cellular senescence and cell death. In: Timiras PS, ed. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*. 3rd ed. Boca Raton, FL: CRC; 2003:47–59.
117. Ahmed A., Tollefsbol T. Telomeres and telomerase: basic science implications for aging. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1105–1109.
118. Lingner J., Hughes T.R., Shevchenko A. et al. Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telomerase. *Science*. 1997;276:561–567.
119. Harley C.B., Futcher A.B., Greider C.W. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*. 1990;345:458–460; Artandi SE. Telomeres, telomerase, and human disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1195–1197.
120. Shay J.W., Wright W.E. Telomerase activity in human cancer. *Curr Opin Oncol*. 1996;8:66–71.
121. Blackburn E.H. Telomere states and cell fates. *Nature*. 2000;408:53–56; Weinert BT, Timiras PS. Theories of aging. *J Appl Physiol*. 2003;95:1706–1716.
122. Harley C.B., Futcher A.B., Greider C.W. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*. 1990;345:458–460.
123. Campisi J. The biology of replicative senescence. *Eur J Cancer*. 1997;33:703–709.
124. Fossel M. Telomerase and the aging cell: implications for human health. *JAMA*. 1998;279:1732–1735.
125. Taylor R.C., Dillin A. Aging as an event of proteostasis collapse. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011 May 1;3(5). pii: a004440. doi: 10.1101/cshperspect.a004440.
126. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al. Extension of lifespan by introduction of telomerase into human cells. *Science*. 1998;279:349–352.
127. Vaziri H, Benchimol S. Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span. *Curr Biol*. 1998;8:279–282.
128. Kelly DP. Cell biology: ageing theories unified. *Nature*. 2011; 17;470(7334):342–343.
129. Zanni GR, Wick JY. Telomeres: unlocking the mystery of cell division and aging. *Consult Pharm*. 2011;26(2):78–90.
130. McGeer E.G., McGeer P.L. Brain inflammation in Alzheimer disease and the therapeutic implications. *Curr Pharm Des*. 1999;5:821–836.
131. Chung H.Y., Kim H.J., Kim J.W. et al. The inflammation hypothesis of aging—molecular modulation by calorie restriction. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;928:327–335.

132. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S. et al. Inflamm-aging—an evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244–254.
133. Cesari M., Kritchevsky S.B., Leeuwenburgh C. et al. Oxidative damage and platelet activation as new predictors of mobility disability and mortality in elders. *Antioxid Redox Signal.* 2005;39:29–37.
134. Knight J.A. The biochemistry of aging. *Adv Clin Chem.* 2000;35:1–62
135. Franceschi C. Cell proliferation and cell death in the aging process. *Aging Clin Exp Res.* 1989;1:3–13.
136. Wayne S.J., Rhyne R.L., Garry P.J. et al. Cell-mediated immunity as predictor of morbidity and mortality in subjects over 60. *J Gerontol.* 1990;45:M45–M48.
137. Pawelek G, Effros C, Caruso C, et al. T cells and aging. *Front Biosci.* 1999;4:216–269.
138. Taub DD, Longo D. Insights into thymic aging and regeneration. *Immunol Rev.* 2005;205:72–93.
139. Chidgey A., Dudakov J., Seach N., Boyd R. Impact of niche aging on thymic regeneration and immune reconstitution. *Semin Immunol.* 2007;19(5):331–340.
140. Aspinall R., Mitchell W. Reversal of age-associated thymic atrophy: treatments, delivery, and side effects. *Exp Gerontol.* 2008;43(7):700–705.
141. Taub D.D. Neuroendocrine interactions in the immune system. *Cell Immunol.* 2008;252(1–2):1–6.
142. Patel K., Taub D.D. Role of neuropeptides, hormones, and growth factors in regulating thymopoiesis in middle to old age. *F1000 Biol Rep.* 2009;1:42–46.
143. Holland A.M., van den Brink M.R. Rejuvenation of the aging T cell compartment. *Curr Opin Immunol.* 2009;21(4):454–459.
144. Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. *Growth Horm IGF Res.* 2009;19(3):187–197.
145. Welniak L.A., Sun R., Murphy W.J. The role of growth hormone in T-cell development and reconstitution. *J Leukoc Biol.* 2002;71(3):381–387.
146. Savino W. Neuroendocrine control of T cell development in mammals: role of growth hormone in modulating thymocyte migration. *Exp Physiol.* 2007;92(5):813–817.
147. Koo G.C., Huang C., Camacho R. et al. Immune enhancing effect of a growth hormone secretagogue. *J Immunol.* 2001;166:4195–4201.
148. Poppi L, Dixit VD, Baratta M, Giustina A, Tamanini C, Parvizi N. Growth hormone secretagogue (GHS) analogue, hexarelin stimulates GH from peripheral lymphocytes. *Exp Clin Endocrinol Diab.* 2002;110:343–347.
149. Taub DD, Murphy WJ, Longo DL. Rejuvenation of the aging thymus: growth hormone-mediated and ghrelin-mediated signaling pathways. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(4):408–424.
150. Besedovsky H., Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrinol Rev.* 1996;17:64–102.
151. Fabris N. Neuroendocrine-immune interactions: a theoretical approach to ageing. *Arch Gerontol Geriatr.* 1991;12:219–230.
152. De La Fuente M. Effects of antioxidants on immune system ageing. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:S5–S8.
153. Finkel C.E. The regulation of physiological changes during mammalian aging. *Q Rev Biol.* 1976;51:49–83.
154. Timiras P.S. Biological perspectives on aging. *Am Sci.* 1978;66:605–613.
155. Weinert B.T., Timiras P.S. Theories of aging. *J Appl Physiol.* 2003;95:1706–1716.
156. Robert L., Labat-Robert J., Robert A.M. Genetic, epigenetic and posttranslational mechanisms of aging. *Biogerontology.* 2010 Aug;11(4):387–99.
157. Wu X., Monnier V.M. Enzymatic deglycation of proteins. *Arch Biochem Biophys.* 2003 Nov 1;419(1):16–24.
158. Frolov A., Singer D., Hoffmann R. Site-specific synthesis of Amadori-modified peptides on solid phase. *J Pept Sci.* 2006; 12(6):389–395.
159. DeGroot J. The AGE of the matrix: chemistry, consequence and cure. *Curr Opin Pharmacol.* 2004; 4(3):301–305.
160. Monnier V.M., Sell D.R., Dai Z., Nemet I., Collard F., Zhang J. The role of the amadori product in the complications of diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1126:81–88.
161. Rahmadi A., Steiner N., Münch G. Advanced glycation end products as gerontotoxins and biomarkers for carbonyl-based degenerative processes in Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49(3):385–391.
162. Yamagishi S.I., Maeda S., Matsui T., Ueda S., Fukami K., Okuda S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. *Biochim Biophys Acta.* 2011 Apr 1. doi:10.1016/j.bbagen.2011.03.014
163. DeGroot J., Verzijl N., Wenting-van Wijk M.J. et al. Accumulation of advanced glycation end products as a molecular mechanism for aging as a risk factor in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(4):1207–1215.
164. Mao G.X., Deng H.B., Yuan L.G., Li D.D., Li Y.Y., Wang Z. Protective role of salidroside against aging in a mouse model induced by D-galactose. *Biomed Environ Sci.* 2010; 23(2):161–166.
165. Lei Y., Yang J., Zhao H. Experimental study on extracts from ginseng, notoginseng and chuanxiong for delaying vascular aging in senescent mice. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2010; 30(9):946–951.
166. Wu E.T., Liang J.T., Wu M.S., Chang K.C. Pyridoxamine prevents age-related aortic stiffening and vascular resistance in association with reduced collagen glycation. *Exp Gerontol.* 2011; 46(6):482–488.
167. Holliday R. Aging is no longer an unsolved problem in biology. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1067:1–9.

168. Kowald A., Kirkwood T.B. A network theory of ageing: the interactions of defective mitochondria, aberrant proteins, free radicals and scavengers in the ageing process. *Mutat Res.* 1996;316:209–236.
169. Weinert B.T., Timiras P.S. Theories of aging. *J Appl Physiol.* 2003;95:1706–1716.
170. Teixeira I.N., Guariento M.E. Biology of aging: theories, mechanisms, and perspectives. *Cien Saude Colet.* 2010; 15(6):2845–2857.
171. Franceschi C., Valensin S., Bonafe M. et al. The network and remodeling theories of aging: historical background and new perspectives. *Exp Gerontol.* 2000;35:879–896.
172. Weinert B.T., Timiras P.S. Theories of aging. *J Appl Physiol.* 2003;95:1706–1716.
173. Walker R.F. Developmental theory of aging revisited: focus on causal and mechanistic links between development and senescence. *Rejuvenation Res.* 2011; 14(4):429–36.
174. Sharpless N.E., DePinho R.A. Cancer: crime and punishment. *Nature.* 2005;436(7051):636–637.
175. Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M. et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science.* 1998;279(5349):349–352.
176. Parrinello S., Samper E., Krtolica A., Goldstein J., Melov S., Campisi J. Oxygen sensitivity severely limits the replicative lifespan of murine fibroblasts. *Nat Cell Biol.* 2003;5(8):741–747.
177. Sherr C.J., DePinho R.A. Cellular senescence: mitotic clock or culture shock? *Cell.* 2000;102(4):407–410.
178. Hara E., Tsurui H., Shinozaki A., Nakada S., Oda K. Cooperative effect of antisense-Rb and antisense-p53 oligomers on the extension of life span in human diploid fibroblasts, TIG-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;179(1):528–534.
179. Shay J.W., Pereira-Smith O.M., Wright W.E. A role for both RB and p53 in the regulation of human cellular senescence. *Exp Cell Res.* 1991;196(1):33–39.
180. Wei W., Herbig U., Wei S., Dutriaux A., Sedivy J.M. Loss of retinoblastoma but not p16 function allows bypass of replicative senescence in human fibroblasts. *EMBO Rep.* 2003;4(11):1061–1066.
181. Smogorzewska A., de Lange T. Different telomere damage signaling pathways in human and mouse cells. *EMBO J.* 2002;21(16):4338–4348.
182. Campisi J., d'Adda Di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(9):729–740.
183. Levine A.J., Hu W., Feng Z. The P53 pathway: what questions remain to be explored? *Cell Death Differ.* 2006;13:1027–1036.
184. Vousden K.H., Prives C. Blinded by the light: the growing complexity of p53. *Cell.* 2009;137:413–431.
185. Levine A.J., Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat Rev Cancer.* 2009;9:749–758.
186. Feng Z., Levine A.J. The regulation of energy metabolism and the IGF-1/mTOR pathways by the p53 protein. *Trends Cell Biol.* 2010;20:427–434.
187. Donehower L.A., Harvey M., Slagle B.L. et al. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature.* 1992;356:215–221.
188. Jacks T., Remington L., Williams B.O. et al. Tumor spectrum analysis in p53-mutant mice. *Curr Biol.* 1994;4:1–7.
189. Feng Z., Lin M., Wu R. The regulation of aging and longevity: a new and complex role of p53. *Genes Cancer.* 2011; 2(4):443–452.
190. Herbig U., Jobling W.A., Chen B.P.C., Chen D.J., Sedivy J.M. Telomere shortening triggers senescence of human cells through a pathway involving ATM, p53, and p21, but not p16. *Mol Cell.* 2004;14(4):501–513.
191. Webley K., Bond J.A., Jones C.J. et al. Posttranslational modifications of p53 in replicative senescence overlapping but distinct from those induced by DNA damage. *Mol Cell Biol.* 2000;20(8):2803–2808.
192. Bond J., Haughton M., Blaydes J., Gire V., Wynford-Thomas D., Wyllie F. Evidence that transcriptional activation by p53 plays a direct role in the induction of cellular senescence. *Oncogene.* 1996;13(10):2097–2104.
193. Aoki M.N., da Silva do Amaral Herrera A.C., Amarante M.K., do Val Carneiro J.L., Fungaro M.H., Watanabe M.A. CCR5 and p53 codon 72 gene polymorphisms: implications in breast cancer development. *Int J Mol Med.* 2009; 23(3):429–435.
194. Donehower L.A. p53: guardian and suppressor of longevity? *Exp Gerontol.* 2005; 40(1–2):7–9.
195. Buyru N., Tigli H., Dalay N. P53 codon 72 polymorphism in breast cancer. *Oncol Rep.* 2003; 10(3):711–714.
196. Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. The common germline Arg72Pro polymorphism of p53 and increased longevity in humans. *Cell Cycle.* 2008; 15(7):158–163.
197. Bonafè M., Olivieri F., Mari D. et al. P53 codon 72 polymorphism and longevity: additional data on centenarians from continental Italy and Sardinia. *Am J Hum Genet.* 1999; 65(6):1782–1785.
198. van Heemst D., den Reijer P.M., Westendorp R.G. Ageing or cancer: a review on the role of caretakers and gate keepers. *Eur J Cancer.* 2007; 43(15):2144–2152.
199. Smetannikova M.A., Beliavskaia V.A., Smetannikova N.A. et al. Functional polymorphism of p53 and CCR5 genes in the long-lived of the Siberian region [in Russian]. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2004:25–28.
200. Ørsted D.D., Bojesen S.E., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Tumor suppressor p53 Arg72Pro polymorphism and longevity, cancer survival, and risk of cancer in the general population. *J Exp Med.* 2007;204:1295–1301.
201. Feng Z., Zhang H., Levine A.J., Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:8204–8209.

202. Feng Z., Hu W., de Stanchina E. et al. The regulation of AMPK beta1, TSC2, and PTEN expression by p53: stress, cell and tissue specificity, and the role of these gene products in modulating the IGF-1-AKT-mTOR pathways. *Cancer Res.* 2007;67:3043–3053.
203. Budanov A.V., Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling. *Cell.* 2008;134:451–460.
204. Ellisen L.W., Ramsayer K.D., Johannessen C.M. et al. REDD1, a developmentally regulated transcriptional target of p63 and p53, links p63 to regulation of reactive oxygen species. *Mol Cell.* 2002;10:995–1005.
205. Stambolic V., MacPherson D., Sas D. et al. Regulation of PTEN transcription by p53. *Mol Cell.* 2001;8:317–325.
206. Buckbinder L., Talbott R., Velasco-Miguel S. et al. Induction of the growth inhibitor IGF-binding protein 3 by p53. *Nature.* 1995;377:646–649.
207. Serrano M., Lin A.W., McCurrach M.E., Beach D., Lowe S.W. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell.* 1997;88(5):593–602.
208. Di Leonardo A., Linke S.P., Clarkin K., Wahl G.M. DNA damage triggers a prolonged p53-dependent G1 arrest and long-term induction of Cip1 in normal human fibroblasts. *Genes & Development.* 1994;8(21):2540–2551.
209. Chen Q.M., Bartholomew J.C., Campisi J., Acosta M., Reagan J.D., Ames B.N. Molecular analysis of H2O2-induced senescent-like growth arrest in normal human fibroblasts: p53 and Rb control G1 arrest but not cell replication. *Biochem J.* 1998;332:1, 43–50.
210. Ferbeyre G., de Stanchina E., Querido E., Baptiste N., Prives C., Lowe S.W. PML is induced by oncogenic ras and promotes premature senescence. *Genes & Development.* 2000;14(16):2015–2027.
211. Pearson M., Carbone R., Sebastiani C. et al. PML regulates p53 acetylation and premature senescence induced by oncogenic ras. *Nature.* 2000;406(6792):207–210.
212. Feng Z., Lin M., Wu R. The regulation of aging and longevity: a new and complex role of p53. *Genes Cancer.* 2011; 2(4):443–452.
213. Dumble M., Moore L., Chambers S.M. et al. The impact of altered p53 dosage on hematopoietic stem cell dynamics during aging. *Blood.* 2007;109:1736–1742.
214. Medrano S., Burns-Cusato M., Atienza M.B., Rahimi D., Scrabble H. Regenerative capacity of neural precursors in the adult mammalian brain is under the control of p53. *Neurobiol Aging.* 2009;30:483–497.
215. Shounan Y., Dolnikov A., MacKenzie K.L., Miller M., Chan Y.Y., Symonds G. Retroviral transduction of hematopoietic progenitor cells with mutant p53 promotes survival and proliferation, modifies differentiation potential and inhibits apoptosis. *Leukemia.* 1996;10:1619–1628.
216. Richardson B. Impact of aging on DNA methylation. *Ageing Res Rev.* 2003;2:245–261.
217. Vanyushin B.F., Nemimvsky L.E., Klimenko V.V. et al. The 5-methylcytosine in DNA of rats. *Gerontologia.* 1973;19:38–152.
218. Wilson V.L., Jones P.A. DNA methylation decreases in aging but not in immortal cells. *Science.* 1983; 3;220(4601):1055–1057.
219. Yuasa Y. DNA methylation in cancer and aging. *Mech Ageing Dev.* 2010;123:1649–1654.
220. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения.- М., 2010.- 318 с.
221. Vlassara H., Bucala R., Striker L. Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic and clinical implication for diabetes and aging. *Lab Invest.* 2008;70:138–151.
222. Facchini F.S., Him N.W., Reaven C.M., Stoohs R.A. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Radical Biol Med.* 2010;29:1302–1306.
223. Uemura K., Castle S.C., Maldnodan T. The frail elderly: role of dendritic cells in the susceptibility of infection. *Mech Ageing Dev.* 2011;123:955–962.
224. Tatar M., Kopetman A., Epstein D. et al. A mutant Drosophila insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science.* 2001;292:107–110.
225. Masoro E.J. Subfield history: caloric restriction, slowing aging, and extending life. Science's SAGE KE, 2003, ns2 (26 February 2003). <http://Sageke.sciencemag.org/cgi/content/full/sageke;2003/8/re2>.
226. Masoro E.J., Austad S.N. The evolution of the antiaging action of dietary restriction: a hypothesis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sc.* 1996;51:B387–B391.
227. Anisimov V.N., Zabezhinski M.A., Popovich I.G. Prevention of spontaneous and chemically-induced carcinogenesis using activated carbon fiber adsorbent. 1. Affect of the activated carbon fiber adsorbent 'Aqualen' on spontaneous carcinogenesis and life-span in mice. *Cancer Lett.* 1998;126:23–28.
228. Anisimov V.N., Khavinson V.K., Morozov V.G. Immunomodulatory synthetic dipeptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats. *Biogerontology.* 2000;1:55–59.
229. Anisimov V.N., Zabezhinski M.A., Popovich J.G. et al. Inhibitory effect of melatonin on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis of the uterine cervix and vagina in mice and mutagenesis in vitro. *Cancer Lett.* 2000;156:199–205.
230. Anisimov V.N., Arutjunyan A.V., Khavinson V.Kh. Effect of pineal peptide preparation Epithalamin on free radical processes in animals and humans. *Neuroen-docr Lett.* 2001;22:9–18.

Глава III

Биомаркеры и индикаторы старения. маркеры биологического возраста. предикторы долгожительства

*Талгат Нургожин, д.м.н., профессор;
Александр Гуляев, д.м.н., профессор*

3.1 ИНТЕГРАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ

Если процесс старения определять как постепенное снижение эффективности физиологической регуляции чрезвычайно сложных многофакторных процессов, то индивидуальный генотип, очевидно, диктует темп старения в каждом конкретном случае, но внешние индикаторы скорости реализации этой программы пока не уточнены. Уже на протяжении двух десятилетий предпринимаются попытки определения маркеров, которые могли бы помочь предсказать этот темп старения.

Для характеристики темпа старения, типа его течения важно определение биологического возраста. В соответствии с точкой зрения, что биологический возраст представляет собой степень возрастных изменений биологических возможностей организма на каждом этапе онтогенеза, биологический возраст определяют как длительность предстоящей жизни или как вероятность смерти в определенный период.

Понятие биомаркеров старения обычно сводится к выявлению факторов или констант, регистрирующих реальный биологический возраст, определяющих темп старения и позволяющих оценить эффективность каких либо вмешательств в процесс старения. Модифицировав принятое в геронтологической литературе определение, основанное на работе Baker Sprott [1] мы предлагаем считать биомаркером старения количественный или качественный биологический параметр, либо комплекс параметров, который/которые позволяет прогнозировать состояние и функцию организма в некоторой временной перспективе и оценивать вероятные эффекты корректирующих технологий и вмешательств.

Наряду с интегральным биологическим возрастом организма в целом часто предлагают определять биологический возраст его систем—нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной и др., даже клеточный биологический возраст. Выделяют также психологический, интеллектуальный, социальный возраст человека. При физиологическом старении индивидуума его календарный и биологический возраст совпадают, тогда как расхождение в показателях биологического и календарного возраста свидетельствует о степени постарения индивидуума (или его замедления). Преждевременное старение может быть обусловлено как генетическими (эндогенными) факторами, например мутациями в некоторых генах при синдромах прогерии, так и внешними (экзогенными) факторами, включающими профессиональные вредности (химические, токсические вещества, канцерогены, ионизирующую радиацию, электромагнитные поля низкой частоты (50 Гц), тяжелую неквалифицированную физическую работу), экологические факторы (загрязнение окружающей среды) и вредные привычки (злоупотребление алкоголем, табакокурение). Для перечисленных случаев, естественно желательно было бы иметь единые биомаркеры старения.

В ряде работ обсуждаются критерии, которым должны удовлетворять биомаркеры старения. Так, по мнению R. Arking [2], биомаркеры должны:

- а) изменяться с возрастом со скоростью, которая отражает скорость старения;
- б) отражать физиологический возраст;
- в) позволять постоянно контролировать изменения какого-либо важного для организма процесса;
- г) быть существенными для поддержания здоровья;
- д) служить предиктором продолжительности жизни и/или;
- е) служить ретроспективным маркером старения;
- ж) быть легко воспроизводимыми;
- з) отражать изменения, происходящие за относительно короткое время;
- и) быть измеримыми у разных видов животных;
- к) быть нелетальными и желательно неинвазивными и минимально травматичными.

Ещё один вариант критериев для биомаркеров старения отражает точку зрения специалистов Геронтологического исследовательского центра Национального института старения США в Балтиморе [3].

1. Нелетальны.
2. Легко воспроизводимы.
3. Легко выявляют существенные нарушения в течение относительно короткого времени.
4. Существенны для эффективного поддержания здоровья и предупреждения болезней.
5. Существенная стабильность индивидуальных различий.
6. Отражают измеряемый параметр, который может быть предсказан в более позднем возрасте.
7. Существенные лонгитудинальные возрастные изменения соответствуют данным, полученным в поперечных исследованиях.
8. Отражают некоторые фундаментальные биологические процессы старения и обмена.
9. Должны быть высоко воспроизводимы при сравнении животных разных видов.
10. Скорость возрастных изменений пропорциональна различиям в продолжительности жизни среди различных видов.

Как в первом, так и во втором случае очевидно, что достаточно трудно выбрать показатель в качестве биомаркера старения, который удовлетворял бы всем этим критериям.

Более простые и понятные критерии для биомаркера старения разработаны the American Federation of Aging Research [4]:

1. Должен индивидуальную скорость процесса старения. Должен быть лучшим предиктором продолжительности жизни, чем хронологический возраст.
2. Должен контролировать развитие основного процесса, который лежит в основе старения, а не проявления или последствия болезней.
3. Должен предоставлять возможность неоднократного воспроизведения без вреда для человека.
4. Должен воспроизводиться как у людей, так и у стандартных лабораторных животных.

На основании приведенных литературных данных можно сформулировать очевидный ряд требований, которым должны удовлетворять биомаркеры, используемые для определения биологического возраста.

1. Биомаркер должен нести информацию о функциональном состоянии организма, системы обменных процессов, регуляторных особенностях организма.
2. Количественная характеристика биомаркера должна коррелировать с возрастом.
3. Биомаркер должен быть воспроизводимым, чувствительным и специфичным.
4. Биомаркер должен быть пригодным для использования как у человека, так и у лабораторных животных.

Переходя к описанию конкретных биомаркеров старения следует указать, что как подчеркивает G. E. McClearn [5], каждый биомаркер старения имеет свои как преимущества, так и ограничения.

В достаточно ранних работах В. М. Дильман [6], полагал, что не существует возрастной нормы, а существует идеальная (оптимальная) норма, свойственная каждому индивидууму в 20–25 лет и для определения биологического возраста предлагал определять 5 параметров:

1. массу тела или, точнее, содержание жира в теле, которое косвенно может быть рассчитано по показателю роста, массы тела и данных измерения толщины кожно-жировых складок;
2. уровень в крови пре- β - и β -липопротеидов и триглицеридов;
3. уровень холестерина и α -холестерина (холестерина в составе липопротеидов высокой плотности);
4. количество сахара в крови натощак и через 2 часа после приема внутрь 100 г глюкозы;
5. величину артериального давления.

Близкие по существу биомаркеры старения использует Американская федерация исследования старения (AFAR), основываясь на том, что БМ нужно предсказывать возраст-зависимым способом физиологическое, физическое и когнитивное (то есть мыслительные процессы) состояние человека; проводить обследование необходимо без лишнего беспокойства для пациента, а тесты должны быть простыми и недорогими в исполнении. Ниже, во заимствованной таблице [7] приведены эти интегральные биомаркеры старения.

Индекс массы тела (ИМТ) наиболее часто пытаются использовать к качестве маркера старения, так из долговременных клинических исследований (21 год) в качестве вывода следует, что определение в молодом возрасте (20–30 лет) содержания калия в организме (Total body potassium—TBK), как индекса свободной жировой массы, и точного значения клеточной массы тела (body cell mass—BCM), позволяет прогнозировать величину индекса массы тела (ИМТ) после 60 лет [8].

Таблица 3–1. Некоторые биомаркеры выявляемые при рутинном осмотре

<i>Биомаркеры</i>	<i>Описание</i>	<i>Исходы, связанные с биомаркерами</i>
Систолическое артериальное давление (САД)	Показатель сердечно-сосудистой системы: максимальное давление в артерии во время перекачки крови сердцем по всему телу	Сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, ишемическая болезнь сердца, смертность
Диастолическое артериальное давление (ДАД)	Показатель сердечно-сосудистой системы: минимальное давление в артерии при состоянии покоя сердца	Сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, ишемическая болезнь сердца, смертность
Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое	Показатель сердечной деятельности и общего физического состояния	Ишемическая болезнь сердца, смертность
Общее содержание холестерина	Помощь в выделении желчной кислоты и стероидных гормонов	В среднем возрасте: ишемическая болезнь сердца и смертность от всех причин. В престарелом возрасте: U-образный показатель смертности
Липопротеины низкой плотности	Транспортировка холестерина из печени для внедрения в мембранную ткань клеток	Ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, инсульт, заболевания периферических сосудов
Липопротеины высокой плотности	Защитный холестерин	Снижение риска возникновения атеросклероза
Жиры	Энергетический резерв	Сердечный приступ, ишемическая болезнь сердца, заболевания коронарных артерий, панкреатит
Уровень глюкозы (натощак)	Измеряет уровень сахара в крови, индикатор диабета	Диабет, ишемическая болезнь сердца, смертность, ухудшение когнитивных функций
Индекс массы тела (ИМТ)	Показатель баланса потребления и расходования энергии	Сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, инсульт, смертность, некоторые раковые заболевания, остеоартрит
Соотношение талия-бёдра	Показатель абдоминального ожирения	Гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсулиннезависимый диабет, инсульт
Т-лимфоциты	Белые кровяные клетки предотвращающие образование опухолей и обеспечивающие защиту от патогенной микрофлоры	Рак, смертность, атеросклероз, болезнь Альцгеймера
Кортизол	Стероидный гормон, отражающий реакцию организма на физиологический стресс	Сердечно-сосудистые заболевания, ухудшение когнитивных функций, переломы, смертность, снижение активности
ЭКГ	Измерение электрических импульсов сердца	Риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, инсульт, смертность

В качестве предиктора смертности у пожилых людей предлагается рассматривать уровень эритропоэтина. Лейденское исследование «85-плюс» — проспективное наблюдение исследования с участием 599 человек в возрасте 85 лет выявило обратную зависимость с высокой достоверностью между уровнем эритропоэтина и смертностью [9].

Поскольку выявлено, что на первом месте среди причин ранней смерти людей являются болезни сердечно-сосудистой системы, очень важно вести оценку определения именно биологического возраста сердечно-сосудистой системы, который вычисляется по следующим формулам:

$$\text{ДБВ CCC} = (\text{КВ инд} - \text{КВ сред})R2 + \text{КВ сред}$$

где ДБВ CCC — должный биологический возраст сердечно-сосудистой системы; КВ инд — индивидуальный календарный возраст; КВ сред — средний календарный возраст у обследуемых; R — множественный коэффициент корреляции биологического возраста сердечно-сосудистой системы, включающий измерение систолического артериального давления.

$$\text{БВ CCC мужчин} = 0,19 \cdot \text{АДС} + 2,98 \cdot \text{КИ} - 7,23 \cdot \text{СИ} + 26,45$$

$$\text{БВ CCC женщин} = 0,38 \cdot \text{АДС} + 3,07 \cdot \text{КИ} - 4,77 \cdot \text{СИ} - 1,24 \cdot \text{ИЭРС}$$

где цифровые показатели представляют собой константы регрессионного уравнения,

БВ CCC — биологический возраст сердечно-сосудистой системы, годы;

АДС — систолическое артериальное давление, мм рт.ст.;

КИ — общий конъюнктивальный индекс, баллы;

СИ — сердечный индекс, л/м²;

ИЭРС — индекс экономичности работы сердца, ед.

Артериальное давление систолическое (АДС), мм рт.ст. Измеряется по общепринятой методике с помощью аппарата Рива-Роччи на правой руке в положении сидя трижды, с интервалом 5 минут. Учитываются результаты того измерения, при котором артериальное давление имело наименьшую величину. Сердечный индекс (СИ), л/м². Рассчитывается как отношение минутного объема сердца к площади поверхности тела обследуемого. Индекс экономичности работы сердца (ИЭРС), ед. Рассчитывается по формуле:

$$\text{ИЭРС} = \text{ИРС} / \text{УИ},$$

где ИРС — индекс работы сердца; УИ — ударный индекс (отношение ударного объема сердца к площади поверхности тела обследуемого). Отражает связь между потреблением кислорода миокардом и величиной ударного выброса или отражает «кислородную цену» каждого миллилитра ударного объема сердца на единицу площади поверхности тела. Общий конъюнктивальный индекс (КИ), баллы. Рассчитывается с помощью биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы глаза на щелевой лампе с подсчетом парциальных индексов, характеризующих внесосудистые, сосудистые и внутрисосудистые нарушения микроциркуляции. Общий конъюнктивальный индекс является их суммой.

ДБВ CCC — БВ CCC < − 6,3 замедление скорости старения CCC — 6,3 > ДБВ CCC — БВ CCC < 5,5 средняя скорость старения CCC ДБВ CCC — БВ CCC > 5,5 увеличение скорости старения CCC

Наиболее простым и удобным представляется определение БВ по анализу крови:

$$\text{БВ} = 91,1512 - 1,17 \cdot \text{М} + 0,5683 \cdot \text{СОЭ} - 0,4346 \cdot \text{ОБ} + 2,2088 \cdot \text{М1} - 0,6613 \cdot \text{К R} = 0,53; P < 0,001$$

моноциты (М), реакция оседания эритроцитов (СОЭ), общий белок (ОБ),

мочевина (М1), креатинин (К)

$$\text{ДБВ} = 53,2891 + 0,2793 \cdot \text{ХВ} \text{ где ДБВ — должный БВ, ХВ — хронологический возраст.}$$

Еще один вариант интегральных маркеров старения предлагают Piazza, J.R и соавт. [10]. Эти авторы делят маркеры старения на ряд системных, в качестве главного выделяют маркеры, характеризующие состояние гипоталамо-адреналовой регуляции.

Таблица 3-2. Описание и возрастные изменения биомаркеров симпатической оси мозгового вещества надпочечников

Биомаркеры	Краткое описание	Функции	Возрастные изменения	Связь с заболеваниями
САД	Максимальное АД при сердечбиении	Индикатор состояния сердечно-сосудистой системы; оказывает максимальное давление на стенки кровеносных сосудов во время систолы, чтобы обеспечить доставку кислорода жизненно важным органам и скелетной мускулатуре	Увеличение с возможной последующей стабилизацией	Высокий уровень говорит о гипертонии и ишемической болезни сердца
ДАД	Минимальное АД в покое	Индикатор состояния сердечно-сосудистой системы; оказывает минимальное давление на стенки кровеносных сосудов во время диастолы, чтобы обеспечить доставку кислорода жизненно важным органам и скелетной мускулатуре	Увеличение с возможной последующей стабилизацией	Высокий уровень говорит о гипертонии у молодых; более низкий уровень в зрелом возрасте может привести к гипотонии и последующим падениям
ЧСС	ЧСС в отрезок времени (чаще в мин)	Индикатор состояния сердечно-сосудистой системы; регулирует кровоток и доставку кислорода к скелетной мускулатуре	Снижение максимальной ЧСС; стабильность ЧСС в покое	Высокая ЧСС говорит о гипертонии; снижение ЧСС в зрелом возрасте может привести к гипотонии и последующим падениям
Адреналин	Выделение катехоламина мозговым веществом надпочечников с последующей активацией симпатической нервной системы	Симпатическое возбуждения в ответ на стресс — учащенное сердцебиение, высвобождение глюкозы и увеличение притока крови к скелетной мускулатуре	Возможная стабилизация либо снижение уровня адреналина	Высокие уровни говорят об усилении ишемии сердца и приводят к беспокойству
Норадреналин	Выделение катехоламина мозговым веществом надпочечников с последующей активацией симпатической нервной системы	Симпатическое возбуждения в ответ на стресс — учащенное сердцебиение, высвобождение глюкозы и увеличение притока крови к скелетной мускулатуре	Возможное увеличение уровня норадреналина	Высокие уровни говорят об усилении ишемии сердца и приводят к состоянию тревоги; дисрегуляция приводит к депрессии
Альфа-амилаза слюнная	Фермент производимый слюнной железой	Расщепление углеводов и крахмала	Снижение суточного выделения; базовая активность фермента не изменяется	Аномально низкие уровни фермента в связи с плохой гигиеной полости рта

Примечание: САД—систолическое артериальное давление; ДАД—диастолическое артериальное давление; ЧСС—число сердечных сокращений; АД—артериальное давление.

Таблица 3-3. Описание и возрастные изменения биомаркеров гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Биомаркеры	Краткое описание	Функции	Возрастные изменения	Связь с заболеваниями
Адренокортикотропный гормон	Гормон, выделяемый передней долей гипофиза	Стимулирует выделение кортикостероидов из коры надпочечников	Более высокий уровень гормона при состоянии упадка; уменьшенная отрицательная обратная связь	Высокий уровень — признак болезни Аддисона и Иценко-Кушинга
Кортиколиберин	Нейропептид, высвобождаемый паравентрикулярным ядром гипоталамуса	Инициация ответа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс; стимулирует высвобождение АКТГ из передней доли гипофиза	Повышенная активность кортиколиберина, но сниженная связываемость с рецепторами в гипофизе	Высокий уровень — депрессия и снижение когнитивности
Кортизол	Кортикостероид пучковой зоной коркового вещества надпочечников	Гормональный ответ на стресс; стимулирует производства энергии и глюконеогенез; сохраняет углеводы; обладает противовоспалительным эффектом; обратная связь с гипоталамусом, уменьшающая количество кортиколиберина и ослабляющая деятельность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы	Более высокий уровень гормона при состоянии упадка; уменьшенная отрицательная обратная связь с гипоталамусом	Высокий уровень указывает на ишемическую болезнь сердца, депрессию, тревогу и снижение когнитивности
Аргинин-вазопрессин	Гормон, выделяемый задней долей гипофиза	Ответ на стресс через стимуляцию высвобождения АКТГ; также известен как антидиуретический гормон; поддержание водно-солевого баланса	Усиление выделения АКТГ; чувствительность собирательных канальцев почек к АКТГ снижается; потеря рецепторов АКТГ в почках; нейромодуляция АКТГ снижается	Снижение концентрации почеч; ухудшение регулирования кровяного давления; снижение когнитивных функций
Дегидроэпиандростерон-сульфат / дегидроэпиандростерон	Стероид, выделяемый сетчатой зоной коры надпочечников	Предшественник андрогенов; снижает вред от кортизола для гиппокампа	Уровень гормона снижается	Снижение уровня гормонов связывают с ишемией сердца и ухудшением психического здоровья

Примечание: АКТГ — адренокортикотропный гормон

Таблица 3–4. Описание и возрастные изменения биомаркеров иммунной системы (заимствование из работы Alonso-Fernández P, De la Fuente M. [11])

Биомаркеры	Краткое описание	Функции	Возрастные изменения	Связь с заболеваниями
Эпителиальные барьеры	Не иммунная защита (кожа, слизь, кашель и т.д.)	Предотвращает проникновение патогенной микрофлоры в организм	Возрастное ослабление барьеров	Ослабленный барьер—риск вторжения патогенных организмов
Комплемент	Группа белков плазмы крови, участвующие в процессе воспаления	Уничтожают патогенную микрофлору, разрушая мембраны; способствует фагоцитозу	Уменьшение количества белков с возрастом	Низкие уровни приводят к ухудшению удаления экзогенных антигенов
Фагоциты Нейтрофилы Гранулоциты Макрофаги Дендроциты	Иммунные клетки, которые поглощают патогенную микрофлору	Фагоцитоз инородных частиц; инициация воспалительной реакции	Возрастные нарушения в способности поглощать патогенную микрофлору	Повышенная восприимчивость к инфекции
С-реактивный белок	Белок, количество которого увеличивается во время воспаления; маркер воспаления	Усиливает фагоцитоз; способствует связыванию комплемента с инородными и/или поврежденными клетками	Увеличение количества белков с возрастом	Высокое количество может говорить об острой фазе заболевания
Естественные киллеры	Цитотоксические лимфоциты, которые разрушают угрожающие клетки хозяина	Уничтожение инфицированных вирусами клеток; подавление вирусной репродукции; уничтожение раковых клеток	С возрастом количество киллеров увеличивается, но их эффективность снижается	Низкая эффективность приводит к повышенной восприимчивости к инфекции

Т-лимфоциты	Белые клетки крови, выделяемые из костного мозга и созревающие в вилочковой железе; отвечают за клеточный иммунитет	Распознавание экзогенных антигенов— Т-хелперы: освобождение цитокинов, направляющих другие иммунные клетки; регуляторные Т-клетки: подавление иммунного ответа; цитотоксические Т-клетки: лизис инфицированных вирусом клеток, подавление вирусной репродукции; Т-клетки памяти—хранят информацию о ранее действовавших антигенах и формируют вторичный иммунный ответ	С возрастом становится больше Т-клеток памяти, но меньше исходных Т-клеток; снижение эффективности и атрофия тимуса	Уменьшение числа исходных Т-клеток и снижение их эффективности приводит к ухудшению способности организма противостоять новой инфекции
В-лимфоциты	Белые кровяные клетки, полученные из костного мозга; отвечают за гуморальный иммунитет	Распознавание экзогенных антигенов; синтезируют антитела; маркируют инфицированные клетки для дальнейшего фагоцитоза	Дисфункция В-лимфоцитов; меньше исходных В-клеток; снижение выработки антител	Дисфункция приводит к ослабленному ответу на вакцину и не эффективному ответу на антигены
Провоспалительные цитокины (Интерлейкин 6, фактор некроза опухоли и т.д.)	Химические сигнальные вещества, которые влияют на системное воспаление	Выделяются иммунными клетками для начала воспалительной реакции; влияют на дифференциацию Т-хелперов во время иммунного ответа	Увеличение числа данных цитокинов с возрастом подтверждают большинство источников	Повышенный уровень провоспалительных цитокинов может указывать на ряд возрастных заболеваний (остеопороз, атеросклероз и т.д.)

Отдельно, в качестве биомаркеров старения иммунной системы рассматриваются субпопуляции Т-лимфоцитов—CD4(+),CD25(+) [12]. Именно эти клетки авторы систематического обзора выделяют в качестве наиболее достоверно обоснованных биомаркеров старения у людей после 60 лет.

У больных пожилого возраста с хроническими воспалительными заболеваниями увеличение популяции моноцитов с CD14(+)CD16(+) фенотипом можно ассоциировать с прогрессированием болезней и старением организма. А эти популяции можно рассматривать как маркеры провоспалительной и проатеросклеротической активности [13].

Аллостатическая нагрузка, как комплексный набор биологических маркеров старения. Термин «аллостатическая нагрузка» обозначает разрегулированную постоянную выработку гормонов-медиаторов стресса (адреналин, норадреналин, допамин). Постоянная выработка этих гормонов может происходить в течение долгого времени и причинять большой вред организму. Понятие «аллостатическая нагрузка» было предложено в 1993 г. докторами Стеллар и Эвен из Йельского университета [14]. Этот термин введен для обозначения разрегулированной постоянной выработки гормонов-медиаторов стресса (адреналин, норадреналин, допамин) [15]. Постоянная выработка этих гормонов может идти день за днем в течение долгого времени и причинять большой вред организму. Для изучения влияния аллостатической нагрузки на смертность 70-летних людей в ближайшие 4,5 года в лаборатории доктора Seeman использовали набор из 10 биологических маркеров [16]. Это—индекс талия-бедро; систолическое и диастолическое кровяное давление; содержание в моче кортизола, норадреналин и адреналина; содержание в сыворотке крови дегидроэпиандростерона, гликозилированного гемоглобина, липопротеинов высокой плотности и общего холестерина. Аллостатическая нагрузка исследовалась дважды с интервалом в 2,5 года. Оказалось, что процент смертности пациентов с высоким уровнем аллостатической нагрузки выше, чем у пациентов с низким уровнем аллостатической нагрузки. По данным авторов, увеличение каждого из 10 исследуемых маркеров увеличивает риск смертности в ближайшие 4,5 года на 3,3%.

Попытки реализации обобщенного подхода к проблеме определения биомаркеров старения можно видеть в наборе биомаркеров, которые используют в Международном институте долголетия в Монклере (штат Нью-Джерси). Так называемый Матричный протокол биомаркеров предназначен для измерения степени старения на четырех уровнях: общая функция организма, анализ кожи, молекулярный анализ и анализ ДНК [17].

Уровень 1. Биомаркеры старения на физиологическом уровне или на уровне общего функционирования. Они включают:

- отношение мышечной массы тела к жировой массе;
- гибкость;
- аэробная выносливость;
- плотность костей;
- время тактильной реакции;
- объем форсированного выдоха;
- проверка зрения и слуха.

Уровень 2. Биомаркеры старения на клеточном уровне, которые включают биопсию кожи на участках, не подверженных солнечному свету, но обнаруживающих признаки старения кожи. Этот анализ включает:

- изменение базовой мембраны;
- скорость обращения эпидермиса;
- соотношения коллагена;

- архитектура жировых желез;
- микрососудистые изменения;
- содержание эластичных волокон.

Уровень 3. Биомаркеры старения на молекулярном уровне, включающие биохимические пробы ключевых гормонов:

- гормон роста;
- тиреоидный гормон;
- клеточный фермент Q10;
- чувствительность к инсулину;
- белки теплового шока;
- анализы крови на онкогены;
- сывороточные уровни антиоксидантов.

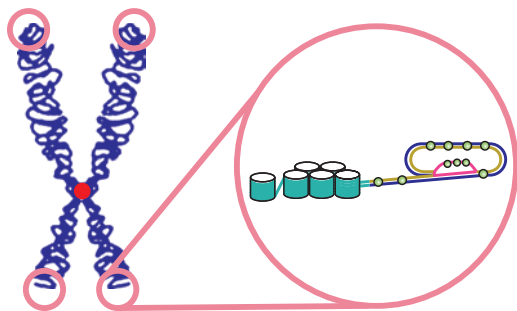
Уровень 4. Биомаркеры старения на хромосомном уровне. Они еще только разрабатываются и пока еще имеют природу скорее футуристическую. Они включают позицию теломера и скорость распада ДНК. Ученые из Международного института долголетия также разработали анализ крови, который будет способен отслеживать повреждения ДНК, чтобы иметь возможность точно сказать, какое воздействие оказывает терапевтическая борьба со старением на снижение уровня повреждений ДНК в клетках.

Одной из приоритетных областей исследования является определение молекулярных маркеров старения, которые позволили бы прогнозировать «реальный биологический возраст» человеческого тела, а впоследствии—начало возрастных заболеваний. Ниже описываются некоторые уже известные или находящиеся в стадии открытия молекулярные биомаркеры.

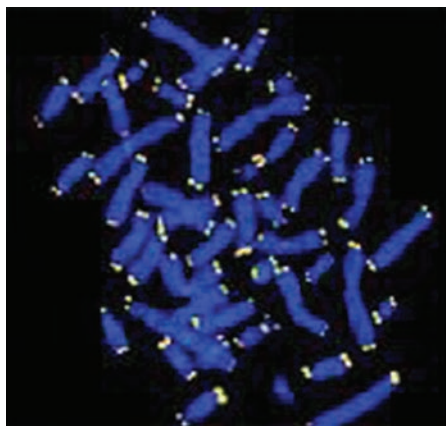
3.2 МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ

3.2.1 Теломер и теломераза

Длина теломера клеток человека, в частности, лейкоцитов наиболее часто предлагается в качестве биомаркера старения [18,19].



Фигура 3–1. Схема расположения теломер на хромосоме



Фигура 3–2. Окрашенные хромосомы человека (синие) и их теломеры (белые)

Теломеры—это комплексы белков с РНК, защищающие концевые участки хромосом. При каждом цикле деления клетки происходит укорачивание теломер, что приводит к «репликативному старению» клетки. Корреляция между коротким теломером и повышенной смертностью была выявлена во многих исследованиях, а потому длина теломера предлагается использовать в качестве биомаркера старения [20,21,22,23,24,25].

У людей, как и у других организмов, при старении отмечено накопление повреждений ДНК [26]. Считается, что накопление повреждений ДНК ускоряет старение [27]. В некоторых работах показано, что мыши с дефектами в генах, кодирующие репарационные белки, склонны к ускоренному старению [28]. Одним из таких белков является теломераза, частично восстанавливающая поврежденные теломеры, уровень активности теломеразы также рассматривается в качестве биомаркера старения [29,30]. Предполагают, что контроль транскрипции ключевых субъединиц теломеразы играют решающую роль в жизнедеятельности раковых клеток и определяет продолжительность существования нетрансформированных клеток, собственно теломераза контролирует стабильность теломера и играет важное значение в выживании раковых клеток, стволовых клеток, в регенерации тканей и, в конечном счете, в механизме старения [31]. Таким образом, исследования регуляции теломеразной активности могут принести значительный прогресс в знания о старении [32,33].

Повреждения теломер можно определять косвенным способом, измеряя биомаркеры, уровень которых коррелирует с нарушениями теломер. Точные механизмы повышения экспрессии указанных ниже кандидатных БМ еще предстоит выяснить. Теломеры укорачиваются при старении в различных органах и тканях (подробно изложено в обзоре Jiang и Rudolph [34]). Однако, непосредственно измерение длины теломер затруднено на практике, а это является одним из требований для идентификации биомаркера, хотя динамическое наблюдение за относительной длиной теломера клеток крови может иметь практическое значение [35]. Кроме того, повреждения теломер можно определять косвенным способом, измеряя биомаркеры, уровень которых коррелирует с нарушениями теломер. Под руководством Rudolph были идентифицированы 4 белка, экспрессия которых повышалась при повреждениях теломер [36]. Исследование большой разнородной группы пожилых людей, позволило определить, что уровень этих кандидатных на роль биомаркеров белков увеличивается с течением времени в плазме крови здоровых пожилых людей и продолжает расти при старении. Точные механизмы повышения экспрессии указанных ниже кандидатных БМ еще предстоит выяснить.

Предполагается, что биомаркерами старения могут быть сиквенированные фрагменты следующих белков: (i) **Cathelicidin**, связанный с противомикробным белком (CRAMP), который входит в систему врожденного иммунитета и активируется при бактериальной инфекции, при этом собственно сам белок не связан с возрастом [37], (ii) Chitinase 3-подобный белок (**Chi3L3**), которой принадлежит к семейству chitinase и включается во врожденный иммунный ответ [38,39] (это семейство ассоциировано с хондроцитами при старении и артрите [40], (iii) Elongation factor 1 α (**EF-1 α**), который контролирует синтез белка во время старения фибробластов человека [41,42], и (iv) **stathmin**, который контролирует стабильность микротрубочек (microtubule), клеточную подвижность и митоз [43]. Для примера можно привести таблицу, (Таб. 3–5) взятую из статьи Jiang H, Schiffer E, Song Z, et al., [44], содержащую сравнение числа клеток, имеющих указанные маркеры в молодом и пожилом возрасте.

Таблица 3-5. Сравнение числа клеток, имеющих биомаркеры в виде сиквенированных фрагментов некоторых белков в молодом и пожилом возрасте

Маркер	Молодые ($n = 6$; средний возраст $21 \pm 7,7$ лет)	Пожилые ($n = 5$; средний возраст, $76 \pm 7,6$)
CRAMP	0	$1,8 \pm 0,9\%$
EF-1	0	$1,5 \pm 0,7\%$
Stathmin	0	$1,1 \pm 0,5\%$

Из этих белков наиболее часто используют определение cathelicidin related antimicrobial protein (CRAMP), поскольку существует стандартный метод иммуноферментного анализа. У людей от 25 лет до 78 лет найдена прямая зависимость между уровнем этого белка в плазме крови и длиной теломера [45].

В 2005 году проводя обзор исследований *in vitro* и *in vivo* касающихся теломера, von Zglinicki и Martin-Ruiz [46] нашли, что длина теломера удовлетворяет нескольким критериям Американской Федерации Исследований Старения [47,48] для биомаркеров старения, а именно, она меняется с возрастом, имеет высокую между индивидуальной изменчивости, связана с фундаментальной биологией и коррелирует с процессом старения, а также с возникновением возраст-ассоциированных болезней.

Клинические долговременные популяционные исследования дают множество оснований для сомнений в наличии жесткой корреляции между длиной теломера и старением человека [49], поскольку существует широкий спектр индивидуальной изменчивости в длине теломер для физических лиц одного и того же возраста в составе популяции [50]. Логически рассуждая, можно прийти к заключению, о том, что длина теломер и индивидуальные различия её отражают наследственные факторы и факторы влияния окружающей среды и в силу этого могут перекрывать любые отношения между длиной теломер и биологическим старением. В настоящее время идут исследования населения по индикатору длины теломер и другим связанным со старением параметрам, эти исследования продолжаются и в будущем представят возможность для решения этого вопроса в более широком смысле [51]. Однако, уже в настоящее время по результатам этих исследований можно видеть, что длина теломер и скорость их укорочения сильно варьирует в популяции. Интересно, что даже увеличение длины теломер параллельно увеличению возраста было отмечено в трех независимых исследованиях [52,53,54], хотя в каждом случае этот факт относился к меньшинству участников. Предполагают [55], что происходит не увеличение средней длины теломер, а скорее наблюдается отражение потери клеток с более короткими теломерами. Смысл такого удлинения для процесса старения, остается неизвестным.

Вполне возможно, что длина теломера выступает в качестве надежного биомаркера старения не на всех, а только на определенных стадиях жизни [56].

Еще одной проблемой является трудность определения, является ли длина теломера показателем нормального процесса старения или является только продромальным маркером заболеваний, связанных со старением [57]. Из-за недостаточности знаний о процессе старения до сих пор трудно отличить собственно старение от заболеваний, связанных с процессами старения [58,59]. Кроме того пока отсутствуют знания о вероятном влиянии предшествующих заболеваний, например таких как вирусные инфекции, на длину теломера и нужно ли это рассматривать в качестве потенциальных факторов, затрудняющих оценку результатов.

Таким образом, результаты исследования теломера и теломеразы в качестве биомаркеров старения неоднозначны. Большое количество публикаций содержит данные, свидетельствующие о реальной связи характеристик теломера и теломеразы с процессом старения, есть предположения и экспериментальные данные подтверждающие это, что длина теломера является не только биомаркером старения, но и фактором, определяющим продолжительность жизни [60]. Однако, прямые доказательства, подтверждающие гипотезу о том, что длина теломера является биомаркером старения, являются сомнительными, результаты систематического обзора Mather et al. [61] не находят этому факту достоверных свидетельств в достаточном количестве. Возможно, что длину теломера можно считать биомаркером старения только на определенных этапах жизни, но не всегда, либо этот маркер связан с появлением каких либо возрастных болезней [62].

В тоже время результаты недавнего мета-анализа свидетельствуют о том, укорочение теломера может быть маркером предрасположенности человека к раку. Доказано, что связь между относительной длиной теломер и риском развития рака является статистически значимым [63].

В любом случае теломер и теломеразы, как биомаркеры процесса старения—наиболее интересны в качестве объектов исследований в геронтологии.

Среди других кандидатов в биомаркеры в качестве наиболее перспективных описывают MicroRNAs (miRNAs). MicroRNAs (miRNAs)—уникальный класс коротких, некодирующих РНК генов, которые рассматриваются также в качестве кандидатов в биомаркеры старения [64].

3.2.2 Индикаторы окислительного повреждения

Индикаторы окислительного повреждения видимо являются следующей группой потенциальных биомаркеров старения. Понятие об окислительном стрессе, вызванном наличием свободных радикалов или радикал-генерирующих агентов в концентрациях, превышающих потенциал антиоксидантной защиты, составляет суть свободно-радикальной теории старения [65,66].

Влияние свободных радикалов—важный и хорошо изученный раздел в биологии старения. К настоящему времени установлено, что снижение чувствительности организма к окислительному стрессу приводит к увеличению продолжительности жизни [67]. А введение старым животным специального вещества-ловушки свободных радикалов приводило к нормализации некоторых биохимических параметров до уровня состояния молодых животных [68].

Зависимость накопления свободных радикалов от старения хорошо продемонстрирована и на модельных организмах [69,70,71,72,73]. Результаты полногеномной экспрессии генов *Drosophila melanogaster* при окислительном стрессе и при старении [74,75], свидетельствуют о том, что в обоих случаях,—и при окислительном стрессе и при старении происходит повышение экспрессии белков теплового шока, генов иммунного ответа и антиоксидантных генов. Кроме того, показано, что искусственно повысив экспрессию ряда генов, участвующих в антиоксидантном ответе, можно повысить продолжительность жизни организма [76].

Тем не менее, несмотря на то, что свободнорадикальная теория является одной из общепринятых, строгих доказательств ее адекватности по-прежнему не хватает. При старении происходит окисление свободными радикалами не только нуклеиновых кислот, но и белков. При этом поврежденные белки могут участвовать в патогенезе возраст-ассоциированных болезней, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера [77]. Это обстоятельство не позволяет разграничить маркеры нормального старения и маркеры возраст-ассоциированных болезней.

В качестве примера использования индикаторов окислительного повреждения в качестве биомаркеров старения можно рассмотреть карбонилированные белки. Определение ferric reducing antioxidant potential (FRAP) в мембранах эритроцитов посредством учета карбонильной субстанции в мембранных белках многие считают принятым тестом антиоксидантного уровня и косвенным маркером старения у человека [78,79,80]. Степень повышения уровня карбонильных групп у белков в мембране эритроцитов, по мнению Jha et al. может считаться биомаркером старения, что демонстрирует диаграмма, взятая из статьи этих авторов [81].

3.2.3 Антиокислительные ферменты как биомаркеры старения

Известно, что помимо роли в клеточной антиоксидантной защите редокс-белки (глутатион, тиоредоксин, тиоредоксинредуктаза, глутаредоксин, пероксиредоксин, супероксиддисмутаза), участвующие в редокс-зависимых процессах, выполняют ряд важных функций необходимых для обеспечения жизнеспособности клеток при старении: участвуют в

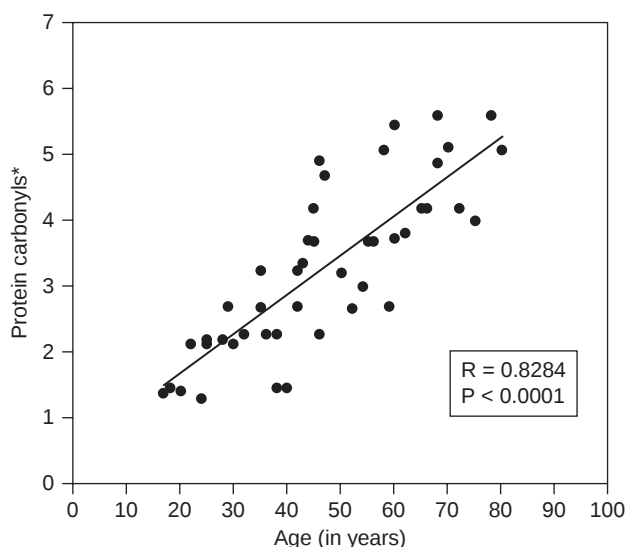


Рисунок 3–3. Карбонильные группы протеинов мембраны эритроцитов, как функция возраста. Белок карбонильных групп измерен в nmoles/mg белка (белок карбонильных групп измерен в nmoles/mg).

регуляции активности транскрипционных факторов, выполняют роль ростового фактора, служат кофактором ферментов, принимают участие в регуляции клеточного цикла, а также в механизмах ингибирования апоптоза [82]. Например, долговременные наблюдения (пять лет) за жизнью и исследования в колонии ласточек показали, что высокий уровень антиоксидантной защиты положительно коррелирует с продолжительностью жизни и выживанием в дикой популяции животных [83]. Таким образом, уровень активности глутатиона, тиоредоксина, тиоредоксинредуктазы, глутаредоксина, пероксиредоксина, супероксиддисмутазы, может отражать не только активность функционирования антиоксидантной защиты, но и являться биомаркерами возраст-ассоциированных болезней, а также, вероятно, биомаркерами нормального процесса старения [84,85,86].

3.2.4 Учет уровня митохондриальной микрогетероплазии как потенциальный биомаркер старения

Описана разновидность мутаций мтДНК: митохондриальная микрогетероплазия как одна из возможных основных причин старения [87,88]. Микрогетероплазия—присутствие сотен независимых мутаций в одном организме, при этом каждая мутация встречается в 1–2% всех митохондриальных геномов. Несмотря на низкую встречаемость единичных мутаций большинство митохондриальных геномов у всех взрослых несут мутации. Эта «ноша» мутаций включает как наследственные мутации, так и возникшие *de novo* во время развития зародыша мутации, так и соматические мутации. По мнению исследователей микрогетероплазия может объяснить патологические механизмы ряда заболеваний, связанных с возрастом, особенно заболеваний, одной из причин которых является нарушение функционирования митохондрий. Это такие болезни как диабет, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь паркинсона, болезнь Альцгеймера и рак.

Открытие мобильных генетических элементов (МГЭ) американским генетиком Барбарой Мак-Клинтон было удостоено в 1983 году Нобелевской премии. Предполагается, что генетическая нестабильность является фактором клеточного старения у многих видов [89]. Она приводит к дерегуляции генной экспрессии и, таким образом, к возрастному нарушению в клеточной физиологии, остановке клеточного роста и в конечном итоге к

гибели клетки либо ее бласттрансформации. Мобильные генетические элементы как один из компонентов генетической нестабильности, очевидно, связаны с процессом старения. Одной из причин возрастной нестабильности генома и клеточного старения может быть активация транспозиций мобильных генетических элементов [90].

Согласно гипотезе Murray, в процессе транспозиции МГЭ одна копия ДНК остается на своем месте, а другая перемещается по геному. При этом последовательность ДНК транспозона удваивается, а с течением времени число таких транспозонов возрастает экспоненциально. Экспоненциальное увеличение количества транспозонов в новой локализации может вызывать инактивацию существенных генов и приводить к гибели клеточной линии или организма в целом [91].

Корреляция между старением и активностью транспозирующихся элементов проанализирована в разнообразных биологических системах [92,93,94].

Можно ожидать, что исследование механизмов, регулирующих транспозиции мобильных генетических элементов в клетке, даст возможность находить терапевтические мишени для противодействия преждевременному старению и многим патологическим процессам в организме, связанным с нестабильностью генома.

3.2.5 Уровень активности NADH и FAD как биомаркер старения

Поскольку именно митохондрии играют ключевую роль в энергетическом обмене, запрограммированной клеточной смерти и окислительном стрессе, а снижение уровня никотинамид аденин динуклеотида (NADH) и флавин аденин динуклеотида (FAD) играет важнейшую роль в широком диапазоне клеточных окислительно-восстановительных реакций, то внутриклеточные NADH и FAD, можно считать как потенциальными биомаркера митохондриальной деятельности, клеточного старения и старения всего организма [95]. Важно, что существуют методические приемы, доступные и позволяющие довольно точно оценить уровень внутриклеточной активности этих коферментов—флуоресцентная микроскопия и поляризационная микроскопия [96,97,98].

3.2.6 Белки теплового шока. Уровень экспрессии HSP-16.2—«ген стресса» как потенциальный биомаркер старения

Увеличенная устойчивость к стрессам у долгоживущих мутантов нематод и других модельных организмов дает основание предполагать, что маркеры стрессоустойчивости могут быть биомаркерами старения [99,100]. Johnson et al. и предложили в соответствии с этой гипотезой искать биомаркеры старения [101]. Так Rea et al. [102] установили, ген белка теплового шока HSP-16.2 хотя и не несет полной ответственности за различия в выживаемости нематод в экспериментальных условиях, но под влиянием сублетальных доз теплового стресса экспрессия HSP-16.2 может значительно различаться, её можно измерять, что и позволяет использовать в качестве биомаркера.

3.2.7 Содержание аполипопротеинов как биомаркер старения

Аполипопротеин A1 (Апо A1)—основной белок крови в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), который синтезируется в печени и в кишечнике, участвует в транспорте холестерина и триглицеридов, способствуя обратному переносу холестерина из стенок сосудов в печень. Аполипопротеин является существенно более точным предиктором смерти от ИБС по сравнению с рутинными липидными параметрами. Под руководством Anders

Hamsten (Karolinska University Hospital Solna, Stockholm, Швеция) проспективно была проанализирована связь между уровнем аполиipoproteинов, традиционными факторами риска, традиционными липидными параметрами и смертностью от ИБС в группе 7594 мужчин и женщин средним возрастом 45 лет, которые приняли участие в 3 исследованиях NHANES. [103,104]. Определено, что уровень в крови аполиipoproteина A1 и аполиipoproteина В имеет большое значение для выявления факторов риска атеросклероза коронарных артерий, а соотношение аполиipoproteина A1 и аполиipoproteина В превосходит прогностическое значение определения отдельных аполиipoproteинов. В норме это соотношение превышает «1» и служит одним из надежных показателей атерогенного сдвига. Предполагается, что определение содержания аполиipoproteинов можно использовать при диагностике атеросклероза и связанных с ним заболеваний, но и процесса старения.

3.2.8 Повышения уровня интерлейкина-6 при старении и возможность использования этого биомаркера

Интерлейкин-6 (ИЛ-6)—многофункциональный цитокин, играющий важную роль в острой фазе воспаления. В обычном состоянии, в отсутствии воспалительных процессов, ИЛ-6 не экспрессируется и практически не детектируется в крови. Однако, с началом старения, этот цитокин начинает экспрессироваться, что связывают с возраст-зависимой потерей нормальной регуляции экспрессии ИЛ-6 [105,106]. В серии работ была исследована популяция из 473 пожилых мужчин и проанализированы взаимодействия между уровнем этого гормона и ИЛ-6 [107,108]. Была обнаружена обратная зависимость между уровнем тестостерона и рецептором ИЛ-6, увеличивающим активность самого цитокина ИЛ-6. При этом не было обнаружено связей с другими маркерами воспаления. То есть можно заключить, что повышение активности ИЛ-6 связано не с воспалительными процессами (поскольку другие маркеры воспаления «молчат»), а с возраст-зависимыми изменениями. Похожие данные были получены и в работе Klein et al., где была показана связь между повышенной экспрессией ИЛ-6 и возраст-обусловленной катарактой [109]. Кроме того, продемонстрирована связь между увеличением риска смертности в группе пожилых людей и повышением уровня ИЛ-6 [110].

3.2.9 Снижение уровня гормона роста при старении и возможность использования этого биомаркера

Достаточно большое количество данных накоплено о том, что ряд гормонов участвует в процессах старения (ссылка на компас по влиянию гормонов на старение). Гормоны связываются со своими рецепторами, специфично влияя на экспрессию генов. Возраст-зависимые изменения в сигнальных каскадах этих гормонов, начиная от концентрации гормона в крови и заканчивая состоянием ткани, будут затрагивать функции клеток и тканей, проявляя, тем самым фенотипические признаки старения. Наиболее обсуждаемым кандидатом на роль биомаркера старения является гормон роста, поскольку хорошо известно, что уровень этого гормона снижается при старении. Секреция гормона роста (ГР) снижается примерно на 14% за 10 лет, начиная с возраста 20–25 лет. В то же время рецепторы ГР становятся менее восприимчивы к ГР при старении. Полагают, что подобное снижение уровня ГР ответственно за возраст-зависимые накопления жировой ткани и снижение мышечной ткани, а также уменьшение содержания минералов в костях [111,112,113]. Таким образом, можно заключить, что пониженный уровень ГР ведет к ускоренному старению. Однако, вполне возможно, что снижение уровня ГР может быть обусловлено нижележащими процессами, активирующимися при старении. Описано, что

мышы с нарушенной функцией гипофиза (именно в этой железе синтезируется ГР) живут дольше контрольных, а сверхпродукция ГР приводит к сокращению продолжительности жизни [114,115]. Мыши, отобранные по медленному росту (снижение уровня ГР приводит к уменьшению массы тела) в течение первых 2 месяцев жизни, отличаются увеличенной продолжительностью жизни [116,117]. Указанные исследования дают основания для того чтобы судить о перспективности определения уровня гормона роста в качестве маркера старения.

3.2.10 Гликирование белков, как возможный биомаркер старения и возраст-ассоциированных заболеваний

AGE—конечные продукты гликирования (или неферментативное гликозилирование) результат неэнзиматической реакции белков с карбогидратами и накапливаются в тканях при старении. В научной печати широко обсуждается возможная роль их образования в клетках при возраст-ассоциированных болезнях, в частности при диабете второго типа. Накопление AGE продемонстрировано на примере разных тканей у пожилых людей, больных диабетом [118,119]. В то же время обнаружено, что AGE способны накапливаться и у здоровых, но стареющих людей [120].

3.2.11 Уровень экспрессии генов в качестве биомаркера старения

Анализ экспрессии генов человека с помощью микрочипов принёс большое количество данных о генах, чья экспрессия изменяется при старении [121,122]. Например, работа Golden et al. [123] позволила вплотную приблизиться к идентификации маркеров старения для *Caenorhabditis elegans*, удалось обнаружить хорошую корреляцию между изменением экспрессии генов в зависимости от хронологического и биологического возраста. Разработанный метод позволил с 70% точностью определять биологический возраст диких червей, что является неплохим результатом для первичного исследования. Экспрессия белка p16INK4a, который присутствует в Т-лимфоцитах человека коррелирует с биологическим возрастом донора, и вместе с возрастом фактически увеличивалась по экспоненте. Кроме того, увеличенные уровни были связаны как с курением, так и с физической пассивностью [124]. Таким образом, определение уровня экспрессии ряда генов имеет очевидные перспективы для установления биомаркеров старения.

3.3 БИОМАРКЕРЫ, ОТНОСИМЫЕ К КОНКРЕТНЫМ БОЛЕЗНЯМ СТАРЕЮЩЕГО ОРГАНИЗМА

β -Site APP-cleaving enzyme (BACE) Фермент из группы мембраносвязанных аспартил протеиназ, вовлеченных в производство A_{β} амилоидных пептидов при болезни Альцгеймера [125]. В качестве маркеров нейродегенеративных процессов при болезни Альцгеймера относят также уровень общего гомоцистеина (tHcy), инсулинзависимый фактор роста-1 (IGF-1), интерлейкин 1β (IL- 1β) и фактор некроза опухолей- α (TNF- α) [126].

N-acetyl-l-leucine в плазме крови может быть и маркером развития сахарного диабета второго типа [127]. Простата-специфический антиген (PSA) также может рассматриваться в качестве биомаркера старения организма, рака простаты и смерти [128].

Таким образом, одного признанного биомаркера не найдено. Существует достаточно обоснованная точка зрения, что лучшим биомаркером старения является возникновение

заболеваний, связанных с возрастом. Вероятный выход—использование комплекса вероятных маркеров. Нет оснований не соглашаться с мнением D.G. Le Couteur и соавт. [129], что совершенно очевидно, что процесс старения становится все более привлекательным объектом для разработки новых лекарственных средств, соответственно, будет расти спрос и на разработку биомаркеров старения в качестве суррогатных точек для испытания влияния новых препаратов на процесс старения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baker G.T., Sprott R.L. Biomarkers of aging. *Exp Gerontol.* 1988;23:223–239.
2. Arking R. *Biology of Aging: Observations and Principles*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, Inc; 1991.
3. Ingram D.K., Nakamura E., Smucny D. et al. Strategy for identifying biomarkers of aging in long-lived species. *Exp Gerontol.* 2001;36:1025–1034.
4. Simm A., Nass N., Bartling B., Hofmann B., Silber R.E., Navarrete Santos A. Potential biomarkers of ageing. *Biol Chem.* 2008;389:257–265; Johnson T.E. Recent results: biomarkers of aging. *Exp Gerontol.* 2006;41:1243–1246.
5. McClearn G.E. Biomarkers of age and aging. *Exp Gerontol.* 1997;32:87–94.
6. Дильман В.М. Четыре модели медицины.- 1987. 288 с.
7. Crimmins E.M., Alley D., Reynolds S.L., Johnston M., Karlamangla A., Seeman T. Changes in biological markers of health: older Americans in the 1990s. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60(11):1409–1413.
8. Andreoli A., Volpe S.L., Ratcliffe S.J. et al. Longitudinal study of total body potassium in healthy men. *Am Coll Nutr.* 2010; 29(4):352–356.
9. den Elzen W.P., Willems J.M., Westendorp R.G. et al. Effect of erythropoietin levels on mortality in old age: the Leiden 85-plus study. *CMAJ.* 2010; 14;182(18):1953–1958.
10. Piazza J.R., Almeida D.M., Dmitrieva N.O., Klein L.C. Frontiers in the use of biomarkers of health in research on stress and aging. *J Gerontol Psychol Sci.* 2010; 65B(5):513–525.
11. Alonso-Fernández P., De la Fuente M. Role of the immune system in aging and longevity. *Curr Aging Sci.* 2011; 4(2):78–100.
12. Wang L., Xie Y., Zhu L.J., Chang T.T., Mao Y.Q., Li J. An association between immunosenescence and CD4(+) CD25(+) regulatory T cells: a systematic review. *Biomed Environ Sci.* 2010; 23(4):327–332.
13. Merino A., Buendia P., Martin-Malo A., Aljama P., Ramirez R., Carracedo J. Senescent CD14+CD16+ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity. *J Immunol.* 2011; 1;186(3):1809–1815.
14. McEwen B.S., Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med.* 1993; 27;153(18):2093–2101.
15. McEwen B.S. Stressed or stressed out: what is the difference? *J Psychiatry Neurosci.* 2005; 30(5):315–318.
16. Karlamangla A.S., Singer B.H., Seeman T.E. Reduction in allostatic load in older adults is associated with lower all-cause mortality risk: MacArthur studies of successful aging. *Psychosom Med.* 2006; 68(3):500–507.
17. Биомаркеры старения. <http://moikompas.ru/compas/biomarker>
18. Chen W., Kimura M., Kim S. et al. Longitudinal versus cross-sectional evaluations of leukocyte telomere length dynamics: age-dependent telomere shortening is the rule. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011; 66(3):312–319.
19. Xin H. Telomeric repeat amplification protocol: measuring the activity of the telomerase. *Methods Mol Biol.* 2011;735:107–111
20. Bekaert S., De Meyer T., Van Oostveldt P. Telomere attrition as ageing biomarker. *Anticancer Res.* 2005; 25(4):3011–3021.
21. Jiang H., Ju Z., Rudolph K.L. Telomere shortening and ageing. *Z Gerontol Geriatr.* 2007; 40(5):314–324.
22. Shukla S., Acharya S., Rajput D., Vagha S., Grover S. Telomere—the twilight to immortality. *J Assoc Physicians Klingelhutz AJ.* The role of telomeres in the ageing of human skin. *Exp Dermatol.* 2011;20(4):297–302.
23. Dunshea G., Duffield D., Gales N., Hindell M., Wells R.S., Jarman S.N. Telomeres as age markers in vertebrate molecular ecology. *Mol Ecol Resour.* 2011;11(2):225–235.
24. Kong Y., Cui H., Ramkumar C., Zhang H. Regulation of senescence in cancer and aging. *J Aging Res.* 2011; 8;2011:963172.
25. Sedelnikova O.A., Horikawa I., Zimonjic D.B., Popescu N.C., Bonner W.M., Barrett J.C. Senescing human cells and ageing mice accumulate DNA lesions with unrepairable double-strand breaks. *Nat Cell Biol.* 2004;6(2):168–170.
26. Schumacher B., Garinis G.A., Hoeijmakers J.H. Age to survive: DNA damage and aging. *Trends Genet.* 2008;24(2): 77–85.
27. Wang L., Yang L., Debidia M., Witte D., Zheng Y. Cdc42 GTPase-activating protein deficiency promotes genomic instability and premature aging-like phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;23;104(4):1248–1253
28. Zvereva M.I., Shcherbakova D.M., Dontsova O.A. Telomerase: structure, functions, and activity regulation. *Biochemistry (Mosc).* 2010; 75(13):1563–1583.

29. Koziel J.E., Fox M.J., Steding C.E., Sprouse A.A., Herbert B.S. Medical genetics and epigenetics of telomerase. *J Cell Mol Med.* 2011; 15(3):457–467.
30. Sprouse A.A., Steding C.E., Herbert B.S. Pharmaceutical regulation of telomerase and its clinical potential. *J Cell Mol Med.* 2011 Oct 5. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01460.x.
31. Gladych M., Wojtyla A., Rubis B. Human telomerase expression regulation. *Biochem Cell Biol.* 2011; 89(4):359–76.
32. Wojtyla A., Gladych M., Rubis B. Human telomerase activity regulation. *Mol Biol Rep.* 2011; 38(5):3339–49.
33. Jiang H., Ju Z., Rudolph K.L. Telomere shortening and ageing. *Z Gerontol Geriatr.* 2007; 40(5):314–324.
34. Svenson U., Nordfjäll K., Baird D. et al. Blood cell telomere length is a dynamic feature. *PLoS One.* 2011;6(6):e21485.
35. Jiang H., Schiffer E., Song Z. et al. Proteins induced by telomere dysfunction and DNA damage represent biomarkers of human aging and disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 12;105(32):11299–11304.
36. Nizet V., Ohtake T., Lauth X. et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature.* 2001;414:454–457.
37. Zhu Z., Zheng T., Homer R.J. et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science.* 2004;304:1678–1682.
38. Reese T.A., Liang H.E., Tager A.M. et al. Chitin induces accumulation in tissue of innate immune cells associated with allergy. *Nature.* 2007;447:92–96.
39. Dozin B., Malpeli M., Camardella L., Cancedda R., Pietrangelo A. Response of young, aged and osteoarthritic human articular chondrocytes to inflammatory cytokines: molecular and cellular aspects. *Matrix Biol.* 2002;21:449–459.
40. Wang E., Moutsatsos I.K., Nakamura T. Cloning and molecular characterization of a cDNA clone to statin, a protein specifically expressed in nonproliferating quiescent and senescent fibroblasts. *Exp Gerontol.* 1989;24:485–499.
41. Giordano T., Kleinsek D., Foster D.N. Increase in abundance of a transcript hybridizing to elongation factor I alpha during cellular senescence and quiescence. *Exp Gerontol.* 1989;24:501–513.
42. Rubin C.I., Atweh G.F. The role of stathmin in the regulation of the cell cycle. *J Cell Biochem.* 2004;93:242–250.
43. Jiang H., Schiffer E., Song Z. et al. Proteins induced by telomere dysfunction and DNA damage represent biomarkers of human aging and disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 12;105(32):11299–11304.
44. Jiang H., Chen W., Qu L. et al. ELISA for aging biomarkers induced by telomere dysfunction in human plasma. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:121947.
45. von Zglinicki T., Martin-Ruiz C.M. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr Mol Med.* 2005;5:197–203.
46. Simm A., Nass N., Bartling B., Hofmann B., Silber R.E., Navarrete Santos A. Potential biomarkers of ageing. *Biol Chem.* 2008;389:257–265.
47. Johnson T.E. Recent results: biomarkers of aging. *Exp Gerontol.* 2006;41:1243–1246.
48. De Meyer T., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., Van Criekinge W., Bekaert S. Studying telomeres in a longitudinal population based study. *Front Biosci.* 2008;13:2960–2970.
49. Aviv A., Valdes A.M., Spector T.D. Human telomere biology: pitfalls of moving from the laboratory to epidemiology. *Int J Epidemiol.* 2006;35:1424–1429.
50. Aviv A., Chen W., Gardner J.P. et al. Leukocyte telomere dynamics: longitudinal findings among young adults in the Bogalusa heart study. *Am J Epidemiol.* 2009;169:323–329.
51. Ehrlenbach S., Willeit P., Kiechl S. et al. Influences on the reduction of relative telomere length over 10 years in the population-based Bruneck study: introduction of a well-controlled high-throughput assay. *Int J Epidemiol.* 2009;38:1725–1734.
52. Aviv A., Chen W., Gardner J.P. et al. Leukocyte telomere dynamics: longitudinal findings among young adults in the Bogalusa heart study. *Am J Epidemiol.* 2009;169:323–329.
53. Nordfjäll K., Svenson U., Norrback K.F., Adolfsson R., Lenner P., Roos G. The individual blood cell telomere attrition rate is telomere length dependent. *PLoS Genet.* 2009;5:e1000375.
54. Canela A., Klatt P., Blasco M.A. Telomere length analysis. *Methods Mol Biol.* 2007;371:45–72.
55. Sprott R.L. Biomarkers of aging and disease: introduction and definitions. *Exp Gerontol.* 2010;45:2–4.
56. Hamerman D., Zeleznik J. Translating basic aging research into geriatric health care. *Exp Gerontol.* 2001;36(2):193–203.
57. Butler R.N., Sprott R., Warner H. et al. Biomarkers of aging: from primitive organisms to humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:B560–B567.
58. Warner H.R. Current status of efforts to measure and modulate the biological rate of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:692–696.
59. Kimura M., Hjelmborg J.V., Gardner J.P. et al. Telomere length and mortality: a study of leukocytes in elderly Danish twins. *Am J Epidemiol.* 2008;167:799–806.
60. Mather K.A., Jorm A.F., Parslow R.A., Christensen H. Is telomere length a biomarker of aging? A review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66A(2):202–213.
61. Sprott R.L. Biomarkers of aging and disease: introduction and definitions. *Exp Gerontol.* 2010;45:2–4.
62. Ma H., Zhou Z., Wei S. et al. Shortened telomere length is associated with increased risk of cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(6):e20466.
63. Kashyap L. Can microRNAs act as biomarkers of aging? *Bioinformation.* 2011; 7;5(9):396–397.
64. Sohal R.S., Weindruch R. Oxidative stress, calorie restriction and ageing. *Science.* 1996;273(5271):59–63.2.

65. Yu B.P., Yang Y. A critical evaluation of free radical theory of aging: a new proposal for the oxidative stress hypothesis. *Ann NY Acad Sci.* 1996;786:1–11.
66. Kapahi P., Boulton M.E., Kirkwood T.B. Positive correlation between mammalian life span and cellular resistance to stress. *Free Radic Biol Med.* 1999; 26(5–6):495–500.
67. Stadtman E.R., Starke-Reed P.E., Oliver C.N., Carney J.M., Floyd R.A. Protein modification in aging. *EXS.* 1992;62:64–72.
68. Dunlop R.A., Brunk U.T., Rodgers K.J. Oxidized proteins: mechanisms of removal and consequences of accumulation. *IUBMB Life.* 2009; 61(5):522–527.
69. Ugarte N., Petropoulos I., Friguet B. Oxidized mitochondrial protein degradation and repair in aging and oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2010; 15;13(4):539–549.
70. Breusing N., Grune T. Biomarkers of protein oxidation from a chemical, biological and medical point of view. *Exp Gerontol.* 2010; 45(10):733–737.
71. Goudeau J., Aguilaniu H. Carbonylated proteins are eliminated during reproduction in *C. elegans*. *Aging Cell.* 2010; 9(6):991–1003.
72. da Cunha F.M., Demasi M., Kowaltowski A.J. Aging and calorie restriction modulate yeast redox state, oxidized protein removal, and the ubiquitin-proteasome system. *Free Radic Biol Med.* 2011; 1;51(3):664–670.
73. Landis G.N., Abduvua D., Skvortsov D. et al. Similar gene expression patterns characterize aging and oxidative stress in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 18;101(20):7663–7668.
74. Vermeulen C.J., Loeschcke V. Longevity and the stress response in *Drosophila*. *Exp Gerontol.* 2007 Mar;42(3):153–159.
75. Kurapati R., Passananti H.B., Rose M.R., Tower J. Increased hsp22 RNA levels in *Drosophila* lines genetically selected for increased longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000; 55(11):B552–B559.
76. Sultana R., Mecocci P., Mangialasche F., Cecchetti R., Baglioni M., Butterfield D.A. Increased protein and lipid oxidative damage in mitochondria isolated from lymphocytes from patients with Alzheimer's disease: insights into the role of oxidative stress in Alzheimer's disease and initial investigations into a potential biomarker for this dementing disorder. *J Alzheimers Dis.* 2011; 1;24(1):77–84.
77. Goudeau J., Aguilaniu H. Carbonylated proteins are eliminated during reproduction in *C. elegans*. *Aging Cell.* 2010; 9(6):991–1003.
78. Goudeau J., Aguilaniu H. Jha R., Rizvi S.I. Carbonyl formation in erythrocyte membrane proteins during aging in humans. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011; 155(1):39–42.
79. Bhattacharya A., Leonard S., Tardif S. et al. Attenuation of liver insoluble protein carbonyls: indicator of a longevity determinant? *Aging Cell.* 2011; 10(4):720–723.
80. Jha R., Rizvi S.I. Carbonyl formation in erythrocyte membrane proteins during aging in humans. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011;155(1):39–42.
81. Babizhayev M.A. New concept in nutrition for the maintenance of the aging eye redox regulation and therapeutic treatment of cataract disease; synergism of natural antioxidant imidazole-containing amino acid-based compounds, chaperone, and glutathione boosting agents: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Am J Ther.* 2010; 17(4):373–89.
82. Saino N., Caprioli M., Romano M. et al. Antioxidant defenses predict long-term survival in a passerine bird. *PLoS One.* 2011;6(5):e19593.
83. Dalle-Donne I., Rossi R., Colombo R., Giustarini D., Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 2006; 52(4):601–623.
84. Mangialasche F., Polidori M.C., Monastero R. et al. Biomarkers of oxidative and nitrosative damage in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ageing Res Rev.* 2009; 8(4):285–305.
85. Rinalducci S., D'Amici G.M., Blasi B., Vaglio S., Grazzini G., Zolla L. Peroxiredoxin-2 as a candidate under blood bank conditions. *Transfusion.* 2011 Jan 28. Doi:10.1111/j.1537-2995.2010.03032.x.
86. Smigrodzki R.M., Khan S.M. Mitochondrial microheteroplasmy and a theory of aging and age-related disease. *Rejuvenation Res.* 2005; 8(3):172–198.
87. Khan S.M., Smigrodzki R.M., Swerdlow R.H. Cell and animal models of mtDNA biology: progress and prospects. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 292(2):C658–C669.
88. Jazwinski S.M. Longevity, genes, and aging. *Science.* 1996 Jul 5;273(5271):54–59.
89. Зайнуллин В.Г., Москалев А.А. Роль генетической нестабильности в старении клетки. *Генетика.* 2000;36(8):1013–1016.
90. Murray V. Are transposons a cause of ageing? *Mutat Res.* 1990; 237(2):59–63.
91. Nikitin A.G., Shmookler Reis R.J. Role of transposable elements in age-related genomic instability. *Genet Res.* 1997;69(3):183–195.
92. Daboussi M.J. Capy transposable elements in filamentous fungi. *Annu Rev Microbiol.* 2003;57:275–299.
93. Rebollo R., Horard B., Hubert B., Vieira C. Jumping genes and epigenetics: towards new species. *Gene.* 2010; 1;454(1–2):1–7.
94. Heikal A.A. Intracellular coenzymes as natural biomarkers for metabolic activities and mitochondrial anomalies. *Biomark Med.* 2010; 4(2):241–263.
95. Kasimova M.R., Grigienė J., Krab K. et al. The free NADH concentration is kept constant in plant mitochondria under different metabolic conditions. *Plant Cell.* 2006;18:688–698.

96. Helmchen F., Denk W. Deep tissue two-photon microscopy. *Nat Methods*. 2005;2:932–940.
97. Mayevsky A., Rogatsky G.G. Mitochondrial function in vivo evaluated by NADH fluorescence: from animal models to human studies. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292:C615–C640.
98. Braeckman B.P., Vanfleteren J.R. Genetic control of longevity in *C. elegans*. *Exp Gerontol*. 2007;42(1–2):90–98.
99. Honda Y., Tanaka M., Honda S. Modulation of longevity and diapause by redox regulation mechanisms under the insulin-like signaling control in *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol*. 2008;43(6):520–529.
100. Johnson T.E., Lithgow G.J., Murakami S. Hypothesis: interventions that increase the response to stress offer the potential for effective life prolongation and increased health. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996;51(6):B392–B395.
101. Rea S.L., Wu D., Cypser J.R., Vaupel J.W., Johnson T.E. A stress-sensitive reporter predicts longevity in isogenic populations of *Caenorhabditis elegans*. *Nat Genet*. 2005;37(8):894–898.
102. Sjögren P., Fredrikson G.N., Samnegard A. et al. High plasma concentrations of autoantibodies against native peptide 210 of apoB-100 are related to less coronary atherosclerosis and lower risk of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2218–2226.
103. Sierra-Johnson J., Fisher R.M., Romero-Corral A. et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J*. 2009;30(6):710–717.
104. Ershler W.B. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(2):176–181.
105. Maggio M., Guralnik J.M., Longo D.L., Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(6):575–584.
106. Maggio M., Basaria S., Ceda G.P. et al. The relationship between testosterone and molecular markers of inflammation in older men. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(suppl 11):116–119.
107. Maggio M., Cappola A.R., Ceda G.P. et al. The hormonal pathway to frailty in older men. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(suppl 11):15–19.
108. Klein B.E., Klein R., Lee K.E., Knudtson M.D., Tsai M.Y. Markers of inflammation, vascular endothelial dysfunction, and age-related cataract. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan;141(1):116–122.
109. Störk S., Feelders R.A., van den Beld A.W. et al. Prediction of mortality risk in the elderly. *Am J Med*. 2006;119(6):519–525.
110. Corpas E., Harman S.M., Blackman M.R. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev*. 1993;14(1):20–39.
111. Thorner M.O., Chapman I.M., Gaylinn B.D., Pezzoli S.S., Hartman M.L. Growth hormone-releasing hormone and growth hormone-releasing peptide as therapeutic agents to enhance growth hormone secretion in disease and aging. *Recent Prog Horm Res*. 1997;52:215–244.
112. Bowers C.Y., Granda R., Mohan S., Kuipers J., Baylink D., Veldhuis J.D. Sustained elevation of pulsatile growth hormone (GH) secretion and insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3 (IGFBP-3), and IGFBP-5 concentrations during 30-day continuous subcutaneous infusion of GH-releasing peptide-2 in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2290–2300.
113. Bartke A., Brown-Borg H., Mattison J., Kinney B., Hauck S., Wright C. Prolonged longevity of hypopituitary dwarf mice. *Exp Gerontol*. 2001;36(1):21–28.
114. Bartke A., Brown-Borg H. Life extension in the dwarf mouse. *Curr Top Dev Biol*. 2004;63:189–225.
115. Miller R.A., Chrisp C., Atchley W. Differential longevity in mouse stocks selected for early life growth trajectory. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(9):B455–B461.
116. Miller R.A., Harper J.M., Galecki A., Burke D.T. Big mice die young: early life body weight predicts longevity in genetically heterogeneous mice. *Aging Cell*. 2002;1(1):22–29.
117. Schleicher E.D., Wagner E., Nerlich A.G. Increased accumulation of the glycoxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest*. 1997; 1;99(3):457–468.
118. Schalkwijk C.G., Baidoshvili A., Stehouwer C.D., van Hinsbergh V.W., Niessen H.W. Increased accumulation of the glycoxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in hearts of diabetic patients: generation and characterization of a monoclonal anti-CML antibody. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 22;1636(2–3):82–89.
119. Simm A., Wagner J., Gursinsky T. et al. Advanced glycation endproducts: a biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery? *Exp Gerontol*. 2007; 42(7):668–675.
120. Zahn J.M., Sonu R., Vogel H. et al. Transcriptional profiling of aging in human muscle reveals a common aging signature. *PLoS Genet*. 2006; 2(7):e115.
121. Marquès-Bonet T., Cáceres M., Bertranpetit J., Preuss T.M., Thomas J.W., Navarro A. Chromosomal rearrangements and the genomic distribution of gene-expression divergence in humans and chimpanzees. *Trends Genet*. 2004; 20(11):524–529.
122. Golden T.R., Hubbard A., Dando C., Herren M.A., Melov S. Age-related behaviors have distinct transcriptional profiles in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*. 2008; 7(6):850–865.
123. Toda T., Nakamura M., Morisawa H., Hirota M., Nishigaki R., Yoshimi Y. Proteomic approaches to oxidative protein modifications implicated in the mechanism of aging. *Geriatr Gerontol Int*. 2010; 10(suppl 1):S25–S31.
124. Evin G., Barakat A., Masters C.L. BACE: therapeutic target and potential biomarker for Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010; 42(12):1923–1926.

125. Postiglione A., Milan G., Ruocco A., Gallotta G., Guiotto G., Di Minno G. Plasma folate, vitamin B(12), and total homocysteine and homozygosity for the C677T mutation of the 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase gene in patients with Alzheimer's dementia. A case-control study. *Gerontology*. 2001;47(6):324-9
126. Tsutsui H., Maeda T., Min J.Z. et al. Biomarker discovery in biological specimens (plasma, hair, liver and kidney) of diabetic mice based upon metabolite profiling using ultra-performance liquid chromatography with electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2011; 412(11-12):861-72.
127. Loeb S., Carter H.B., Schaeffer E.M., Kettermann A., Ferrucci L., Metter E.J. Distribution of PSA velocity by total PSA levels: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology*. 2011; 77(1):143-147.
128. Le Couteur D.G., McLachlan A.J., Quinn R.J., Simpson S.J., de Cabo R. Aging biology and novel targets for drug discovery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Jun 21. Cite journal as: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* doi:10.1093/gerona/glr095

Глава IV

Геропротекторы

**Александр Гуляев, д.м.н.. профессор;
Талгат Нургожин, д.м.н.. профессор;
Бакытгуль Ермекбаева, д.м.н.. профессор**

В англоязычной научной литературе любое вмешательство, которое может задержать развитие возрастных изменений, принято обозначать термином **«anti-aging medicine»**, в русскоязычной литературе это понятие включает термин **«геронтология»**. Фармакологические субстанции, которые теоретически могут продлевать жизнь, в англоязычной литературе принято называть **«anti-aging drugs»**, что соответствует используемому в русскоязычной литературе термину **«геропротекторы»**. На сегодняшний день рискованно предполагать, что какой-либо конкретный из уже известных геропротекторов будет достоверно замедлять, либо останавливать или поворачивать вспять процесс старения организма человека. Сомнения в эффективности вмешательства в процесс старения усугубляются и отсутствием общепринятого определения самого старения и отсутствием нормы для биомаркеров, которыми пытаются измерить скорость процесса. Однако, поиск в данном направлении, безусловно, интересен и привлекателен с общечеловеческих позиций.

Итак, **геропротекторы** (дословный перевод «защищающие от старости») — общее название для группы веществ, в отношении которых обнаружена способность увеличивать продолжительность жизни животных.

Возможность продления жизни в эксперименте была продемонстрирована для многих геропротекторов, включая антиоксиданты, хелатные агенты, латиогены (вещества, препятствующие образованию сшивок, в частности молекул коллагена соединительной ткани), адаптогены, нейротропные препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, глюкокортикоиды, дегидроэпиандростерон, половые гормоны, гормон роста, мелатонин, препараты эпифиза, ингибиторы биосинтеза белка, антидиабетические средства, тимические гормоны, иммуномодуляторы и энтеросорбенты а также миметики супероксиддисмутазы и каталазы [1,2,3]. Многие натуральные пищевые добавки и синтетические препараты, особенно некоторые антиоксиданты, витамины и гормоны, стали в последние годы предметом активной коммерческой эксплуатации, несмотря на отсутствие серьезных научных доказательств их эффективности [4]. По мнению многих авторов, на сегодня нет ни одного химического геропротектора, позитивный эффект которого был бы неоспоримо доказан (из чего, впрочем, не следует, что их не может быть в принципе) [5]. Среди причин, не позволивших до сих пор разработать «истинные» геропротекторы, — отсутствие средств, предоставляющих

возможность надежно идентифицировать их эффект в эксперименте. Исторически единственным критерием, позволяющим судить об эффективности геропротекторов, является увеличение с их помощью продолжительности жизни (ПЖ) экспериментальных животных. Однако увеличение ПЖ как таковое вряд ли может являться эффективным критерием истинного геропротекторного действия изучаемых субстанций. Известно, что продление жизни было неоднократно выявлено при использовании таких препаратов, относящихся к геропротекторам нет никаких оснований,—ДДТ, радиоактивная пыль и т.д. [6].

Причиной подобных эффектов принято считать гормезис—положительное влияние малых доз определенных субстанций или воздействий, которые в больших дозах имеют негативное влияние на организм [7]. Гормезис неоднократно был продемонстрирован при добавлении в корм разных экспериментальных растений и животных таких веществ, как гербициды, пестициды, инсектициды, углеводороды, этанол, растворители и т.д. [8]. В последние годы активно обсуждается возможность использования горметического эффекта в геронтологии [9,10]. Результаты многих экспериментальных и эпидемиологических исследований показали, что гормезис может являться эффективным средством противодействия разным возраст-зависимым патологиям, включая диабет, рак, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания. Показано, что в процессе гормезиса важную роль играют экстраклеточные сигнальные молекулы, такие как кислород, монооксид углерода, оксид азота, нейротрансмиттер глутамат, ион кальция и фактор некроза опухолей [11].

Клеточные и молекулярные механизмы гормезиса в последние годы являются предметом активного изучения. Показано, что важную роль в его проявлении играют активация сигнальных путей факторов роста, синтез белков теплового шока и ситруинов, индукция антиоксидантных и репаративных систем, активация мембранных рецепторов, стимуляция иммунной системы, компенсаторная клеточная пролиферация и некоторые другие механизмы [12,13]. В геронтологическом отношении наиболее важным является то, что с помощью гормезиса можно продлевать жизнь экспериментальных организмов. Увеличение ПЖ в эксперименте было обнаружено как при использовании разных «мягких» стрессов (облучения, холодового и теплового шока, гипергравитации и т.д.) [14], так и при применении химических субстанций (антибиотиков, гербицидов, пестицидов, тяжелых металлов и углеводородов) [15].

Обычно предполагается, что способность геропротекторов продлевать жизнь связана с их специфическим действием на механизмы, определяющие темп старения. Альтернативным объяснением подобных эффектов может быть индукция у организмов, перенесших стресс, горметического адаптивного ответа. В современной геронтологической литературе общепринято, что благоприятные эффекты геропротекторов объясняются их специфическим действием на определенные механизмы, детерминирующие темп старения. Например, в соответствии со свободнорадикальной теорией старения [16], свободные радикалы, образующиеся в процессе метаболизма, повреждают ДНК, белки, мембраны и другие структуры клеток, приводя к возрастзависимому снижению функциональных возможностей организма, а антиоксиданты могут, нейтрализуя свободные радикалы, замедлять процесс старения. Однако большинство антиоксидантов многофункциональны. Например, витамин С может действовать в качестве антиоксиданта, хелатирующего агента, восстановителя (reducing agent) и поглотителя кислорода (oxygen scavenger) [17]. Таким образом, эффекты геропротекторов вряд ли могут быть следствием их действия по единственному специфическому («anti-aging») механизму.

По состоянию на начало 2011 года, выделяют более 30 веществ, обладающих такими свойствами. В частности, к геропротекторам относят:

- ресвератрол и другие полифенолы растительного происхождения;
- рапамицин;
- антиоксиданты (витамины А, Е и С, каротиноиды, липоевая кислота, кофермент Q, микроэлемент селен и другие);
- янтарную кислоту;
- ингибиторы биосинтеза белка (оливомицин, актиномицин);

- гормоны (гормон роста, гормоны щитовидной железы, гормоны коры надпочечников, половые гормоны, мелатонин);
- пептидные биорегуляторы (тималин, эпиталамин);
- бигуаниды (метформин, фенформин);
- адаптогены (препараты женьшеня и элеутерококка).

В отличие от гериатрических средств, предназначенных для лечения заболеваний у пожилых или улучшения качества жизни, геропротекторы могут применяться в молодом и зрелом возрасте. Однако вопрос о безопасности их длительного применения требует ещё изучения. Существует значительное число теорий описывающих молекулярные механизмы старения и столь же значительное число геропротекторов, предложенных на основании этих теорий. Но на современном этапе не найдено идеальных способов коррекции и регуляции механизмов старения. Имеющиеся в литературе данные о геропротекторах весьма фрагментарны, противоречивы и часто ненадёжны, как с точки зрения адекватности проведения такого рода исследований, так и их интерпретации. Известно совсем немного веществ, геропротекторные свойства которых можно считать с достаточной надёжностью установленными.

4.1 ЭФФЕКТ СНИЖЕНИЯ КАЛОРИЙНОСТИ ПИЩИ—CALORIC RESTRICTION И МИМЕТИКИ СНИЖЕННОЙ КАЛОРИЙНОСТИ

Общее положение может быть сформулировано следующим образом: сокращение калорийности питания на 30–50% ниже уровня *ad libitum* может задерживать наступление старости и сопутствующих этому периоду жизни заболеваний, обеспечивает повышение устойчивости к стрессу и замедление функционального спада [18]. Уже достаточно давно было доказано, что различные подопытные животные (от беспозвоночных до млекопитающих), получавшие меньше еды, жили дольше. **Caloric restriction (CR)** пока является наиболее надёжным и воспроизводимым способом увеличения продолжительности жизни многих животных, включая млекопитающих и даже обезьян (нечеловекообразных) в эксперименте, и это положение закономерно экстраполируется на человека [19,20,21,22]. Эффект CR у млекопитающих включают в себя предотвращение основных возрастных заболеваний, включая новообразования, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные. Это сопровождается подавлением хронических воспалительных реакций и дегенеративных процессов в тканях [23]. Краткосрочные исследования на людях продемонстрировали снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и повышение чувствительности к инсулину [24,25].

Следует указать, что хотя эта парадигма CR была известна уже более 60 лет, но точные биологические механизмы этого эффекта и, главное, применимость этой технологии для людей остаются спорными. G.S. Roth и соавторы [26] провели первое контролируемое исследование CR у обезьян (нечеловекообразные). Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что эффекты «антистарения» и/или «antidisease» эффекты, наблюдаемые у грызунов, также воспроизводятся у приматов. Они включают снижение уровня инсулина плазмы и большую чувствительность рецепторов к инсулину; снижение температуры тела; снижение холестерина, триглицеридов, альфа-липопротеидов, кровяного давления; повышение ЛПВП. Взятые в совокупности, эти биомаркеры позволяют предположить, что CR у приматов будет давать эффект снижения риска диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и других, связанных с возрастом заболеваний. Именно эти данные существенно увеличивают закономерность экстраполяции вероятных эффектов CR на человека. Хотя маловероятно, что большинство людей будут готовы поддерживать 30% сокращение рациона питания, даже если это означало бы увеличение здоровых лет жизни. Существуют и предположения относительно механизмов, объясняющих возможность увеличения продолжительности жизни в ситуации *caloric restriction*, например: схема, взятая из статьи Shin-ichiro Imai [27], приведенная ниже несколько поясняет вероятную связь эффекта CR с сиртуинами и предполагаемым эффектом увеличения продолжительности жизни. (рис. 4–1)

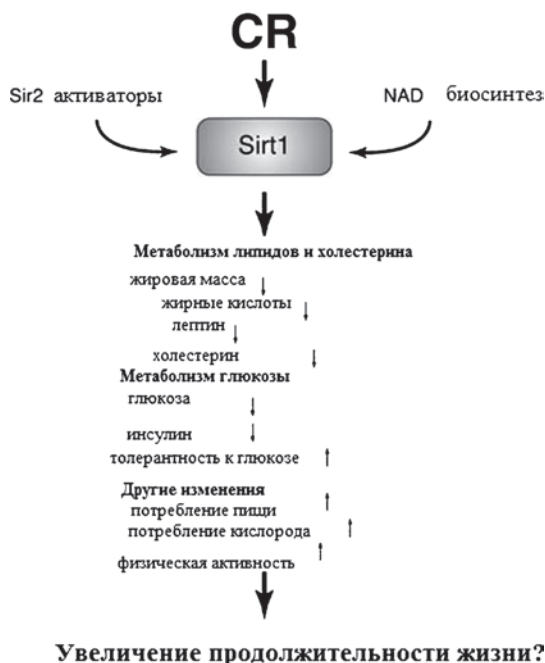


Рисунок 4–1. Связь эффекта CR с сиртуинами и эффектом увеличения продолжительности жизни.

Хотя, конечно, следует указать, что доказаны у человека далеко не все положения данной схемы, но результаты экспериментов на животных и грузынах, в частности, позволяют экстраполировать основные положения о связи CR, системы сиртуинов и продолжительности жизни на человека.

Большая роль в регуляции данных процессов приписывается гену SIR2, разные варианты которого обнаружены во всех исследованных на сегодня организмах, от дрожжей до человека. Обнаружилось, что у дрожжей дефицит питательных веществ запускает механизм, повышающий ферментативную активность Sir2 [28,29]. Во-первых, активируется экспрессия гена PNC1, который кодирует фермент, расщепляющий никотинамид, вещество, в норме подавляющее активность Sir2. Во-вторых, активируется механизм получения энергии, при котором в качестве побочного продукта образуется NAD и одновременно уменьшается уровень его антагониста NADH. Последнее очень важно, поскольку, как выяснилось, происходит не только активация Sir2 под действием NAD, но и его инактивация под действием NADH. Следовательно, при изменении соотношения NAD/NADH в клетке существенно трансформируется и активность Sir2. Аналог дрожжевого Sir2-гена у млекопитающих—ген SIRT1. Правда, у столь сложных организмов механизм их действия сложнее. Предположение реализовано в схеме, приведённой ниже. (рис. 4–2)



Рисунок 4–2. Функция сиртуинов млекопитающих.

4.2 СИРТУИНЫ

Сиртуины—Sirtuins являются деацетилазами (deacetylases) и АДФ-рибозилтрансферазами (ADP-ribosyltransferases) [30], получившими название от *Saccharomyces cerevisiae* SIR2, первого живого объекта для которого были описаны. Установлено, что основной эффект CR в отношении продолжительности жизни реализуется именно через сиртуины. Определена связь повышения экспрессии сиртуинов дрожжей и червей с феноменом удлинения жизни [31,32,33,34].

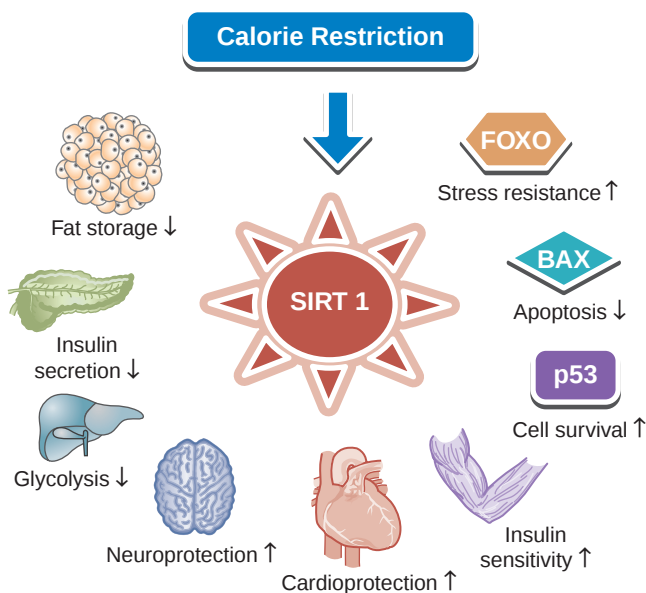
Потенциал семи сиртуинов млекопитающих (SIRT1-7) пока не ясен и их позитивное влияние на продолжительность жизни, достоверно не установлено, хотя CR усиливает экспрессию SIRT1-3 и SIRT6 в различных тканях [35,36]. Схематично гипотеза о локализации сиртуинов в клетках человека может выглядеть следующим образом:

Фермент Sirt1—наиболее изученный белок семейства Sirtuin, но кроме него в клетках млекопитающих присутствуют и другие белки данного типа. Они локализуются в разных отделах клетки. Так, белок Sirt1, находящийся в ядре и цитоплазме, деацетилюет другие белки, изменяя их поведение. Многие из его мишеней—факторы транскрипции, активирующие гены, или белки, регулирующие работу этих факторов. Такая схема позволяет Sirt1 осуществлять контроль широкого спектра важных внутриклеточных процессов. Исследование роли других белков семейства Sirtuin и их способности влиять на продолжительность жизни организмов только начинается [38]. Так, установлено, что Sirt2 модифицирует белок тубулин, из которого состоят микротрубочки, и может влиять на процесс деления клетки. Sirt3 влияет на выработку энергии в митохондриях и, по-видимому, принимает участие в регуляции температуры тела. Функции Sirt4 и Sirt5 пока неизвестны. Мутации в гене белка Sirt6 приводят к преждевременному старению. Fox01, Fox03 и Fox04: факторы транскрипции генов, влияющих на работу защитных систем клетки и метаболизм глюкозы. Гистоны H3, H4 и H1: участвуют в упаковке ДНК в хромосомах. Ku70: фактор транскрипции, способствующий репарации ДНК и делению клетки. MyoD: фактор транскрипции, способствующий формированию мышц и ликвидации повреждений тканей. NcoR: регулирует работу многих генов, в том числе, влияющих на метаболизм жиров, воспалительные процессы и функционирование других регуляторных белков, таких как PGC-1. NF-κB:

Таблица 4–1. Локализация сиртуинов млекопитающих (на основании данных, приведённых в обзоре [37])

Сиртуин	Локализация	Энзиматическая активность	Функция
SIRT1	Nucleus	NAD-dependent Deacetylase	Metabolism/Aging/Cancer/Neural differentiation/rRNA synthesis
SIRT2	Cytoplasm	NAD-dependent Deacetylase	Cell cycle/Adipogenesis/Neurodegeneration
SIRT3	Mitochondria	NAD-dependent Deacetylase	Mitochondrial deacetylation
SIRT4	Mitochondria	ADP-ribosyltransferase	Mitochondrial deacetylation/Insulin metabolism
SIRT5	Mitochondria	NAD-dependent Deacetylase	Mitochondrial deacetylation
SIRT6	Nucleus	NAD-dependent Deacetylase	Genome instability/Telomeric chromatin
SIRT7	Nucleus	ADP-ribosyltransferase	Stress resistance (heart)/RNA pol1 Transcription

Рисунок 4–3. Вероятная взаимосвязь SIRT и calorie restriction и их участие в регуляции процессов метаболизма, связанных с возрастом



фактор транскрипции, участвующий в регуляции воспалительной реакции, выживаемости клеток и их роста. P300: регуляторный белок, участвующий в ацетилировании гистонов. P53: фактор транскрипции, запускающий апоптоз поврежденных клеток. PGC-1: регулирует процесс дыхания клеток и, по-видимому, играет ключевую роль в развитии мышц.

Прямое взаимодействие calorie restriction и сиртуинов, в частности SIRT 1 поясняется схемой приведенной ниже и заимствованной из статьи Eun-Joo Kim и Soo-Jong Um [39].

Предполагается, что CR или клеточный стресс увеличивает активность SIRT1, который в свою очередь регулирует связанные с возрастом метаболические изменения, в том числе—увеличивает мобилизацию жира в белой жировой ткани [40], уменьшает секрецию инсулина и повышает чувствительность к инсулину в печени и мышцах [41], обеспечивает нейропротекцию при аксональной дегенерации и болезни Альцгеймера [42,43], кардиопротекцию и выживаемость гладкомышечных микардальных клеток, защищая их от ишемии-индуцированного апоптоза [44], приводит к потенцированию стрессоустойчивости и препятствует стресс-индуцированному апоптозу [45]. Все вышеуказанные исследования поддерживают мнение, что SIRT1 регулирует важные физиологические процессы, обеспечивая так называемое CR-индуцированное долголетие у млекопитающих.

Поскольку маловероятно, что большая часть населения будет в состоянии принять образ жизни, основанный на эффекте CR из-за опасений резкого ухудшения качества жизни, риска снижения иммунной и репродуктивной функции, то понятен большой интерес к разработке лекарственных препаратов имитирующих часть эффектов CR, но не снижающих качество жизни и проявляющих типичные CR- эффекты без необходимости реального ограничения калорийности питания [45].

Стратегии, которые были предложены, включают торможение гликолиза (2-deoxyglucose) [46], потенцирование эффекта инсулина (метформин) [47], использование малых молекул активаторов SIRT1 (resveratrol) [48].

Теоретическая возможность разработки препаратов имитаторов или миметиков CR достаточно обоснована и экспериментально эти положения подтверждены. Совокупность результатов исследования сиртуинов заставляет считать именно эти компоненты ключевыми в развитии эффекта удлинения жизни организмов при CR или использовании миметиков

CR и, хотя многое ещё предстоит выяснить, но перспективность поиска геропротекторов среди миметиков CR очевидна и общепризнаваема. Основываясь на идее, что сиртуины опосредуют благотворное влияние CR, на продолжительность жизни Howitz et al. [49] провели скрининг активаторов SIRT1 и в качестве такового определили ресвератрол, полифенол, содержащийся в красном вине который и ранее подозревался в способности способствовать укреплению здоровья и предупреждать канцерогенез.

В последние годы появилось устойчивое и часто используемое выражение для обозначения веществ, проявляющих свое действие через активацию гена SIR—Sirtuin activating compounds (STACs). К ним относят натуральные растительные полифенолы ресвератрол и фисетин, а также ряд других малых молекул [50].

4.3 РЕСВЕРАТРОЛ И ПОЛИФЕНОЛЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Самый популярный в мире **геропротектор** в последние годы **Ресвератрол** был открыт в 2003 году. **Ресвератрол (3,5,4-тригидростилбен)**—это природный фитоалексин, выделяемый некоторыми растениями в качестве защитной реакции против паразитов, таких как бактерии или грибы. Ресвератрол существует в двух изомерных формах цис и транс-ресвератрол. Из-за более высокой реактивности именно транс-ресвератрол используется для исследования. Высокая концентрация ресвератрола определена в кожце винограда, косточках и гребне винограда, в корне *Polygonum cuspidatum* (горец японский—традиционное для китайской и японской народной медицины лекарственное растение). Ресвератрол в достаточно высокой концентрации находится в красном вине, приготовленном с использованием косточек и гребня (кахетинская технология), где его содержание составляет в среднем 5 mg/L [51]. Также ресвератрол был синтезирован.

Ресвератрол, по всей видимости, одна из самых интересных с позиций «anti-ageing therapy» субстанция. Судя по недавно опубликованному обзору H Wang и соавт. [52] среди наиболее

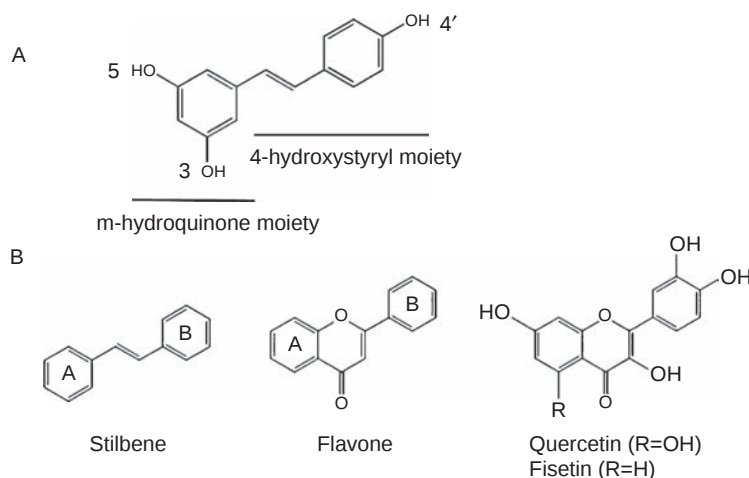


Рисунок 4–4. Химическая структура ресвератрола (A), 3,4,5-тригидрокси-транс-стильбена и близких соединений—стильбена, флавонов и флавоновых производных кверцетина и физетина (B)

интересных свойств ресвератрола, кроме анти-возрастного эффекта,—антиканцерогенная активность, антимикробные и противовирусные свойства, возможность устранять дислипидемию, ожирение, возможность снижения гипергликемии и гиперинсулинемии, и способность защищать эндотелиальную функцию.

Вообще, по поводу эффективности этой субстанции проведено более 2000 исследований десятками ведущих научных центров мира. С целью подтверждения надежности результатов, полученных в ходе экспериментов на мышах, специалистами из Национального института по проблемам старения (National Institute on Aging) была разработана программа лабораторных исследований ряда химических веществ в трех лабораториях одновременно. Первыми веществами, чья способность замедления процесса старения будет изучаться в ходе данных экспериментов, станут экстракт зеленого чая и ресвератрол. Ниже приведена таблица издательства Nature, касающаяся ресвератрола.

Ресвератрол, который находят в более чем 70 различных видах растений, в настоящее время является объектом наиболее интенсивного исследования возможного влияния на процессы клеточного старения. Хотя ресвератрол часто ассоциируется с красным вином, коммерчески более выгодно его получать из менее дорогих источников, например из *Polygonum cuspidatum* (японский спорыш).

Фармакокинетика ресвератрола имеет ряд особенностей. Ресвератрол обладает низкой растворимостью в воде. Как фармакологическую субстанцию ресвератрол отличает низкая биодоступность, низкая стабильность, что проявляется способностью к окислению на свету и при небольшом нагревании. Биодоступность низкая вследствие выраженного эффекта первого прохождения и метаболизма в печени. Фармакокинетическая кривая ресвератрола и его метаболитов представлена на рисунке, заимствованном из работы V. K Brown и соавт. [53].

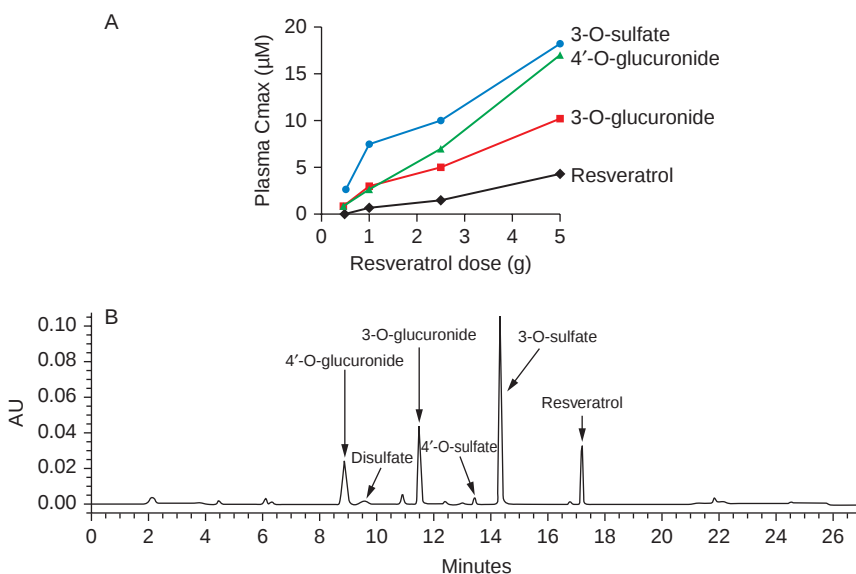


Рисунок 4–5. Фармакокинетика ресвератрола у здоровых добровольцев при повторном введении (А). Добровольцы принимали ресвератрол в дозе 0,5, 1,0, 2,5 или 5,0 г/сут в течение 29 дней и фармакокинетический профиль исследован между 21 и 28 днями. Метаболиты ресвератрола (В), типичный профиль метаболитов в плазме крови здоровых добровольцев, получавших 2,5 г ресвератрола в день.

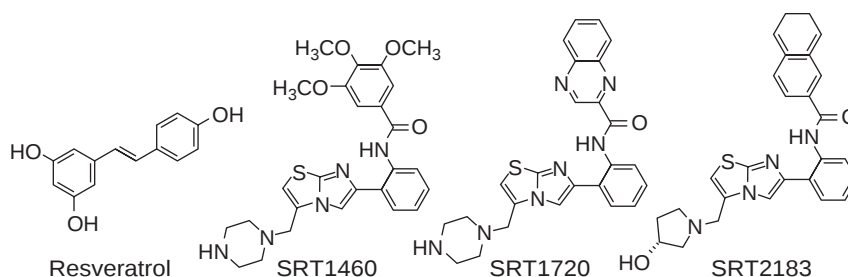


Рисунок 4-6. Производные ресвератрола, синтезированные в «Sirtris Pharmaceuticals Inc»

Как видно, ресвератрол метаболизируется с образованием глюкоронатов и сульфатов в течение примерно 8–18 минут от момента поступления в кровь, т.е., в сыворотке крови концентрация ресвератрола едва достигают микромолярного уровня. В отличие от этого, его метаболиты циркулируют в сыворотке до 9 ч. Уровень концентрации в системном кровотоке явно снижает терапевтический потенциал ресвератрола. Очевидно, необходима модификация фармакокинетики и, в первую очередь, с помощью транспортных систем [54]. Однако и без какой либо модификации молекулы ресвератрола определено, что наиболее высокий уровень концентрации этого вещества создаётся в тканях толстой кишки и именно это обстоятельство может являться обоснованием попыток использовать ресвератрол например при профилактике рака толстой кишки [55].

Учитывая далеко не оптимальные фармакокинетические свойства ресвератрола для исследования были получены модифицированные формы—транс-ресвератрол и дериваты ресвератрола, представленные ниже с улучшенной фармакокинетикой и увеличенной биодоступностью [56].

Как видно, уровень активности производных ресвератрола в крови существенно выше, чем у исходного соединения.

В доклинических условиях определено, что использование ресвератрола позволяет увеличивать продолжительность жизни нескольких видов насекомых и животных. Жизнь *S. Cerevisiae*, при культивировании с 10 мМ ресвератрол была увеличена на 70% [57]. Продолжительность жизни *Caenorhabditis elegans* и плодовой мушки *Drosophila melanogaster* удлинялась на 20% и 29% соответственно, при использовании 100 мМ ресвератрола [58,59]. Хотя, следует указать, что в одной группе не удалось выявить статистически значимого эффекта удлинения срока жизни червей и мух [60]. Обычно 2-месячный срок жизни

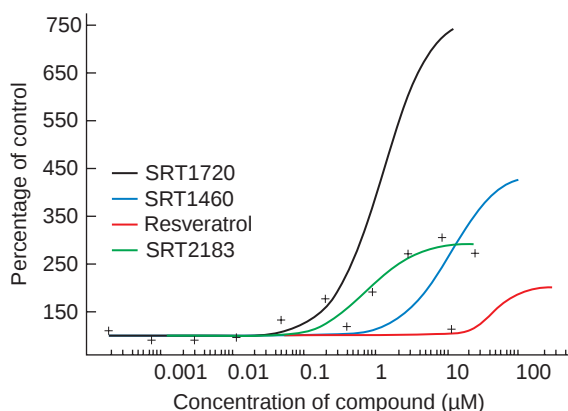


Рисунок 4-7. Сравнительные уровни в крови дериватов ресвератрола

рыбок *Nothobranchius furzeri* возростал на 50%, если их кормили 120 мг ресвератрола/г [61]. Мыши, которых держали на высококалорийной диете, при потреблении ресвератрола 22,4 мг/кг массы тела, жили существенно дольше, доживая до 114 недельного возраста при лучшей выносливости и толерантности к глюкозе [62]. Эффект увеличения продолжительности жизни по крайней мере, частично связывают с увеличением активности SIRT1 и AMPK [63].

На культуре фибробластов человека MRC5, широко используемых в экспериментах по старению при длительной инкубации с ресвератролом в концентрации 5 μ M обнаружено защитное действие против окислительных повреждений ДНК и снижение возрастного увеличения размера ядер, снижение уровня ацетилированных форм гистонов H3 и H4, а также протеина p53 [64]. При культивировании фибробластов человека с когда фибробластов ресвератрол в концентрациях от 10 μ M до 25 μ M задерживал появление возрастных морфологических изменений, но его основной метаболит дигидроресвератрол в концентрациях до 100 μ M не давал таких эффектов [65].

В то же время есть ряд работ оспаривающих возможность удлинения жизни у тех же *Drosophila melanogaster* и нематод *Caenorhabditis elegans* под влиянием активации Sir2, CR или при использовании ресвератрола [66,67,68,69,70].

Ещё раз считает нужным указать, что механизм, посредством которого ресвератрол продлевает жизнь остаётся непонятным и спорным.

Предполагают, что полифенолы, такие как ресвератрол, подавляют рост клеточных генов стимулирующих митогены, такие как P13k и AKT, которые входят в TOR пути [71]. Предполагают, что способность ресвератрола увеличить продолжительность жизни ряда организмов (от дрожжей до мышей) реализуется в основном через активацию класса III гистонов деацетилазы (сиртуины) [72]. Отношения между ресвератролом и сиртуинами носят, очевидно, сложный характер.

Наиболее часто выдвигается гипотеза, согласно которой ресвератрол имитирует эффекты калорийно-ограниченной диеты [73]. Считают, что ресвератрол отодвигает признаки старения именно за счет имитации эффекта ограничения калорийности питания [74]. Обнаружено, что ресвератрол индуцирует генную экспрессию паттернов, которые пересекаются с теми, что включаются при ограничении питания. Более того, мыши, которые получали ресвератрол, проявляли меньше признаков старения, включая пониженную альбуминурию, пониженный уровень воспаления, апоптоза сосудистого эндотелия, повышенную эластичность аорты, лучшую моторику, низкий уровень формирования катаракты и т.д. Определено предотвращение геномной нестабильности и установлена способность подавлять возраст-зависимые изменения транскрипции посредством воздействия SIRT1 и SIR T2 [75]. Установлено активирующее влияние на SIRT1в печени и β -клетках поджелудочной железы [76]. Сходный эффект обнаружен и в отношении SIRT3 являющегося ключевой митохондриальной деацетилазой [77].

Предполагается, что ресвератрол увеличивает чувствительность рецепторов к инсулину у мышей, стимулируя Sirt1-PGC-1 α , а затем де-ацетилированный PGC-1 α запускает гены окислительного фосфорилирования, действуя как ко-активатор ядерного респираторного фактора-1 (NRF-1).

Исследования на дрожжах, червях и мухах в последние десятилетия показали, что ресвератрол приводит к активации белков де-ацетилаз членов семейства Sirtuin и обеспечивает удлинение жизни многих организмов [78,79,80]. Предположительно, ресвератрол активирует Sir2 [81] и таким образом имитирует CR. Однако, возможно, что кроме имитации CR путем активации sirtuins возможны и другие механизмы. Так, показано, что CR может продлить продолжительность жизни при отсутствии Sir2 или других sirtuins [82,83,84,85]. Как уже указывалось, в ряде исследований эффект активации Sir2, использования CR или применения ресвератрола не сопровождался удлинением жизни экспериментальных объектов [66,67,68,69,70].

Такая противоречивость в результатах требует и продолжения исследований и смены объектов исследования, например, использования других организмов для тестирования. Дополнительные свойства ресвератрола стоит рассмотреть отдельно.

Противораковый эффект. Ресвератрол был определен в качестве эффективного кандидата в препараты для химиотерапии рака из-за его способности блокировать ряд этапов процесса канцерогенеза, воздействуя на несколько молекулярных мишеней, таких как киназы, циклооксигеназы, рибонуклеотид редуктазы, ДНК-полимеразы [86].

Противораковый эффект ресвератрола включают целый ряд механизмов. В частности, он вероятно снижает активность энзимов циклооксигеназы (этот белок участвует в повышении уровня провосполительных веществ), значимо (на 30–40%) снижая риск развития рака прямой кишки и кожи. Второй механизм действия—снижение развития кровеносных сосудов в опухоли. Ресвератрол снижает скорость образования новых сосудов, которое индуцировано опухолью. Это также связано с подавлением активности циклооксигеназы, которая увеличивает процесс образования сосудов. В дополнение к описанным механизмам, есть свидетельства, что ресвератрол стимулирует апоптоз раковых клеток, повышая в них уровень некоторых белков [87]. Предположительно, в этом механизме задействованы белки p53, p21, p27 и другие. Такой эффект был обнаружен: при раке простаты; при раке лимфатической ткани; при раке пищевода; при раке сетчатки. При раке молочной железы [88,89].

В культуре клеток саран-2 и colo357 рака поджелудочной железы ресвератрол стимулировал апоптоз при незначительной токсичности для нормальных клеток поджелудочной железы [90]. Выраженное антипролиферативное действие ресвератрола продемонстрировано для ресвератрола *in vitro* на клетках Caco-2, при этом описан и аддитивный эффект комбинаций с другими полифенолами—ресвератрол + curcumin, ресвератрол + chrysin [91]. Обнаруженная способность ресвератрола блокировать транскрипцию NF-κB может иметь значение не только в предотвращении атрофии мышц при раке, но и при любых миодистрофиях, при сердечной недостаточности [92]. В условиях как *in vitro*, так и *in vivo* ресвератрол может оказывать некоторое профилактическое в отношении рака толстой кишки путем усиления апоптоза клеток посредством активации p53 зависимых путей. При этом эффект ресвератрола усиливается при совместном использовании с экстрактом косточек винограда [93]. В экспериментальных и клинических условиях продемонстрирована также и способность ресвератрола потенцировать противоопухолевое действие цисплатина, например, при раке толстой кишки [94].

В настоящее время начались клинические испытания ресвератрола в онкологической клинике. Так, идет первая фаза исследований SRT501, который является микронизированным ресвератролом (5,0 г в день в течение 14 дней) на пациентах с колоректальным раком и метастазами в печень, перед гепатэктомией. Цель исследования заключалась в оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики препарата. SRT501 оказался хорошо переносимым. Уровень концентрации ресвератрола в плазме крови после одной дозы SRT501 составлял 1942 ± 1422 нг/мл и превышал уровень, создаваемый после приема эквивалентной дозы не-микронизированного ресвератрола в 3,6 раза. Ресвератрол был обнаружен в печеночной ткани (до 2287 нг/г), апоптоз в злокачественной ткани печени значительно вырос—на 39% [95].

Нейропротекторный эффект. Исследования на мышах показали, что ресвератрол способствует ликвидации амилоидных бляшек в мозге, пораженном болезнью Альцгеймера. В экспериментах зоны поражения уменьшались весьма существенно, в разных зонах головного мозга от 48% до 90% поражения. При этом не было замечено ни значимого увеличения уровня сиртуина, ни следов самого ресвератрола в мозге. По мнению авторов, ресвератрол снижает оксидативный стресс в клетках следующим образом. Он через цепочку белковых

взаимодействий приводит к увеличению в клетках цистеина. Повышенный цистеин как защищает клетку от ряда оксидативных повреждений, так и регулирует синтез белков, предшественников амилоида. Альтернативный вариант воздействия связан с тем, что цистеин или ресвератрол приводят к связыванию меди или цинка в клетках. А такое связывание (хелация) приводит к снижению бета-амилоида на 49% [96]. Получены данные относительно перспективности в лечении болезни Паркинсона и Альцгеймера производных (олигомеров, димеров и мономеров) ресвератрола [97] более эффективно снижающих уровень β -амилоидного пептида. Было показано, что при болезни Паркинсона ресвератрол может защищать от ротенон-индуцированного апоптоза SH-SY5Y клетки и увеличивать деградацию α -synucleins в α -synuclein-экспрессированных PC12 клетках посредством индукции аутофагии. Обнаружено, что подавление AMPK и/или SIRT1 необходимо в ресвератролопосредованной индукции аутофагии [98].

Достаточно успешное тестирование проходит ресвератрол вместе с другим полифенолом куркумином при деменции. Эта комбинация обеспечивает улучшение когнитивных функций при болезни Альцгеймера [99].

Антиоксидантный эффект. Дополнительно к механизмам затронутым выше можно выделить ещё один механизм снижения оксидативного стресса в клетках. Он связан с усилением, через целую цепочку взаимодействий, белка MnSOD, который снижает активность супероксида кислорода, превращая его в перекись водорода, уровень которой в клетке не повышается значительно из-за других метаболических процессов [100].

Кардиопротекторный эффект. Известен так называемый «французский парадокс» — французы, употребляя более жирную, чем англичане, пищу, болеют сердечно-сосудистыми заболеваниями реже в 4,5 раза. Считается, что к такому низкому уровню ведёт регулярное употребление красного вина. А в нем содержится ряд мощных антиоксидантов — ресвератрол, квертецин, катехины и рутин. Собственно это и вызвало интерес к ресвератролу как к кардиопротектору.

Проведённые экспериментальные и клинические исследования показали, что ресвератрол действительно положительно влияет на сердечно-сосудистую систему [101] и выявили несколько возможных механизмов такого влияния [102]:

- снижение оксидативного стресса, ингибирование перекисления липопротеинов низкой плотности;
- снижение вероятности дисфункции эндотелия (клеток, выстилающих сосуды изнутри) через активизацию нитро оксид синтазы — энзима, являющегося важным катализатором;
- ингибирование агрегации тромбоцитов.

Кардиопротекторное действие ресвератрола реализуется в подавлении апоптоза кардиомиоцитов. В экспериментах *in vitro* ресвератрол угнетал экспрессию целого ряда цитокинов: BNP, NF- κ B2, E-Selectin, Troponin, TNF- α [103]. Сходные результаты получили и YF Tsai et al., когда установили, что у самцов Sprague-Dawley после кровопотери и реанимации увеличивал сердечный выброс, снижал уровень миелопероксидазы, IL-6 и уровень апоптоза миокардиоцитов, видимо, посредством реализации противовоспалительного эффекта через протеин киназу B (protein kinase B) [104]. Ресвератрол и созданный на его основе БАД (содержащий ресвератрол, в сочетании с 5% кверцетина и 5% рисовых отрубей) Longevinex (Resveratrol Partners LLC, США) исследовали в экспериментах на крысах, которых кормили тремя различными дозами ресвератрола (синтетическая субстанция) или Longevinex (БАД) (2,5 мг/кг, 20 мг/кг и 100 мг/кг) в течение 30 дней, в то время как в контрольной группе было дано лишь плацебо. И для ресвератрола и для БАД Longevinex получен

кардиопротектрный эффект [105]. Результаты выявили эффект гормезиса (позитивное влияние малых доз определенных субстанций или воздействий, которые в больших дозах имеют негативное влияние на организм) для чистого ресвератрола, который оказывал кардиопротективное действие в низких дозах и кардиотоксическое в более высоких дозах, но удивительно, что Longevinex не проявлял горметического действия и во всем диапазоне концентраций, Longevinex оставался кардиопротективным препаратом даже при дозе 100 мг/100 г, которая в случае чистого ресвератрола вызывала 100% гибель крыс. Кардиопротекторное действие Longevinex обнаружено также на кроликах при даче препарата в течение шести месяцев. Кардиопротективный эффект и ресвератрола и Longevinex обнаружен также в экспериментах на изолированном черпдце при 2 ч реперфузии левого желудочка после 30 минутной ишемии [106]. Продемонстрирована также позитивная роль ресвератрола не только в профилактике риска сердечно-сосудистых осложнений, но и снижении кардиотоксичности противоопухолевых химиотерапевтических препаратов [107].

Противовоспалительный эффект. Ресвератрол также является хорошим противовоспалительным средством в силу эффектов, описанных в п. 1 (снижает активность энзимов циклооксигеназы (этот белок участвует в повышении уровня провосполительных веществ)). Противовоспалительные эффекты ресвератрола связаны также и с антицитокиновыми эффектами в отношении провоспалительной субстанции IL-17 [108]. Определена взаимосвязь между антиоксидативными и противовоспалительными эффектами ресвератрола на уровне молекулярных и клеточных механизмов регуляции и с этих позиций ресвератрол может считаться митохондриальным антиоксидантом, перспективным в терапии целого ряда возраст-ассоциированной сердечно-сосудистой патологии, например, в регуляции регионального церебрального кровотока [109], ангиогенеза, плотности капиллярной и артериолярной сети, есть основания говорить о реальной ангиопротективной активности ресвератрола, реализуемой через SIRT1 и Nrf2.

Иммуномодулирующая активность, доказанная в клинических исследованиях, может быть связана как с самим ресвератролом, так и (вероятно, в большей степени) с его гликолизированными производными, образующимися в результате метаболизма [110].

Антидиабетический эффект. Ресвератрол оказывает целый ряд положительных эффектов на животных, которые находятся на диете повышенной калорийности, что снижает риск возникновения диабета 2-го типа. Были выявлены следующие воздействия:

- повышение чувствительности к инсулину;
- снижение уровня инсулиноподобного фактора роста (IGF-1);
- увеличение активности AMPK;
- увеличение количества митохондрий.

YK Bashmakov и соавт. [111] выдвигают гипотезу, что использование ресвератрола, вследствие активации SIRT1 пути, может быть очень полезным для пациентов с синдромом диабетической стопы. Этот прогноз основан на нескольких уровнях доказательств, свидетельствующих о восстановлении чувствительности к инсулину под действием ресвератрола, улучшении микроциркуляции крови, регенерации тканей, функции периферических нервов и продукции цитокинов при использовании ресвератрола.

Биологические и вероятные терапевтические эффекты ресвератрола, зафиксированные в ряде экспериментальных исследований сведены в нижеследующую таблицу.

Перепрограммирование соматических клеток в клетки плюрипотентные является одним из приоритетных направлений исследований в геронтологии. Интересно, что кроме чисто биотехнологического подхода в этом научном направлении есть и фармакологический аспект. Сообщается о способности некоторых фармакологических соединений увеличивать

Таблица 4–2. Биологические эффекты ресвератрола

Вариант эффекта	Ссылка на публикацию
Антипролиферативное действие и проапоптотический эффект	Creagh [112]
Снижение уровня IGF-1	Bashmakov [111]
Антибактериальная и антигрибковая активность	Creasy and Coffee [114]
Антиоксидантная активность	Chanvitayapongs <i>et al.</i> [115]
Ограничение образования свободных радикалов	Belguendouz <i>et al.</i> [116]
Угнетение липидной пероксидации	Frankel <i>et al.</i> [117]
Ингибирование синтеза эйкозаноидов	Kimura <i>et al.</i> [118]
Антиагрегантное действие	Chung <i>et al.</i> [119]
Противовоспалительное действие	Jang <i>et al.</i> [113]
Модуляция метаболизма липидов и липопroteинов	Frankel <i>et al.</i> [117]
Хелатирование меди	Belguendouz <i>et al.</i> [116]
Сосудорасширяющее действие	Chen and Pace-Asciak [120]
Угнетение активности H ⁺ K ⁺ АТФ-зы желудка	Murakami <i>et al.</i> [121]
Ингибирование протеин-тирозин киназы и протеин киназы C	Jang <i>et al.</i> [113]

эффективность перепрограммирования соматических клеток в плюрипотентные стволовые клетки (iPSCs), в частности это установлено для ингибитора mTOR рапамицина и его деривата PP242, активаторов sirtuin ресвератрола и фисетина, индуктора аутофагии спермидина, ингибитора PI3K (фосфоинозитид3-киназы) LY294002, антиоксиданта куркумина [122].

В целом, из описания дополнительных эффектов ресвератрола можно заключить, что хотя результатов клинических исследований пока не хватает, но ресвератрол имеет явные шансы стать многоцелевым лечебным средством терапии целого ряда хронических заболеваний, так или иначе связанных с возрастом.

При поиске по сайту Clinical Trials. Gov. [123] на июль 2011 года найдены сведения о 36 клинических (продолжающихся и закончившихся) исследованиях ресвератрола. Они включают исследования ресвератрола при диабете 2-типа, ожирении, болезни Альцгеймера, раке. Результаты, полученные в условиях клинических исследований, сводятся к следующему.

В клиническом исследовании Brown *et al.*, при введении в организм здоровых добровольцев ресвератрола в течение четырех недель обнаружил небольшое, но достоверное снижение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и IGF связывающего белка 3 (IGFBP-3) [124]. Известно, что уровень активности IGF, определяя уровень митогенного и антиапоптотического ответа, имеет значение при развитии злокачественной трансформации клеток и метастазировании [125]. Потенциальное значение IGF-1 при раке иллюстрируется несколькими исследованиями о прямой связи между уровнем IGF-1 и риском рака ободочной и прямой кишки, предстательной железы, молочной железы или лёгких [126]. Влияние ресвератрола на уровень IGF-1, а именно снижение уровня этого фактора под влиянием ресвератрола подтверждено для доз от 0,5 до 2,5 г [127]. По данным этого же клинического исследования, при приеме 100 мг ресвератрола в день в течение 6 недель, у моноцитов периферической крови происходит снижение экспрессии провоспалительных генов NF-kB, JNK-1, IKKb, and SOCS-3 и уровня инсулина substrate-1, что повышает чувствительность к инсулину. В другом клиническом исследовании, проведенном на пре- и постменопаузальных женщинах, которые потребляли смесь из 36 г виноградного порошка в день в течение 4 недель, включающего 7 ммоль/кг ресвератрола и 0,77 г/кг кверцетина было установлено снижение триглицеридов (на 15% у мужчин и на 6% у женщин в постменопаузе), липопroteидов низкой плотности и холестерина (10% у женщин в пременопаузе).

Очевидно, что именно ресвератрол, находящийся в высокой концентрации в большинстве сортов винограда и красном вине, несет ответственность за так называемый «французский парадокс» (т.е. обратная зависимость уровня заболеваемости сердечно-сосудистыми болезнями от потребления вина) [128].

Реальность модуляции мозгового кровотока доказывается результатами исследования *Effects of Resveratrol Alone or in Combination With Piperine on Cerebral Blood Flow Parameters and Cognitive Performance in Humans* [129], но в тоже время, отмечается крайне низкая степень биодоступности и в качестве корректора предлагается добавлять алкалоид piperine для увеличения биодоступности.

Промежуточные результаты исследования «Cognitive and Cerebral Blood Flow Effects of Resveratrol» свидетельствуют, что [130] потребление ресвератрола может модулировать мозговой кровоток и это в свою очередь может влиять на умственные способности, по сравнению с плацебо 500 мг trans-resveratrol увеличивают уровень гемоглобина в лобных долях коры головного мозга молодых, здоровых участников во время решения познавательной задачи. Завершённое клиническое исследование с двойным слепым плацебо-контролем ресвератрола (250 или 500 мг) также констатирует дозозависимый эффект стимуляции кровотока в структурах префронтальной зоны коры головного мозга при решении задач [131].

По результатам ограниченного клинического исследования F. Zhang и Y. Wu [132] делают заключение о перспективности профилактического использования ресвератрола в качестве средства профилактики ишемического инсульта у пожилых пациентов.

Способность ресвератрола защищать ДНК от повреждения и антимутагенный эффект, установленные в условиях доклинических исследований являются основой для тестирования препаратов на его основе для профилактики канцерогенеза и лечения различных форм рака. Исследуемые суточные дозы ресвератрола находятся в диапазоне 250–500 мг, дозы производных ресвератрола, например SRT501, обычно выше (до 5 г) [133].

Безопасность и переносимость препарата на основе ресвератрола SRT501 (5,0 г) исследуется компанией GlaxoSmithKline у пациентов с колоректальным раком и метастазами в печень при назначении один раз в сутки в течение 14 дней. Параллельно изучается возможность применения ресвератрола при колоректальном раке в клинике University of Michigan Cancer Center «Phase I Repeat-Dose Study of Resveratrol in Colorectal Cancer Patients: Tolerability, Target Tissue Levels and Pharmacodynamics». Также препарат SRT501 тестируют и при меланоме [134]. Переносимость и эффективность ресвератрола SRT501 (5,0 г) исследуется и у больных множественной миеломой [135]. Первая фаза клинического исследования переносимости ресвератрола продолжается также в National Cancer Institute (NCI) [136]. Во всех случаях констатируется удовлетворительная переносимость препаратов ресвератрола. Интересен блок исследований ресвератрола при применении у здоровых людей пожилого возраста для предупреждения канцерогенеза [137], который идет в University of Michigan Cancer Center. Предполагается получение результатов на протяжении 10 лет.

Продолжающееся исследование «Potential Beneficial Effects of Resveratrol on Obesity, Metabolic Syndrome and Inflammation» должно дать ответ на вопрос о вероятности коррекции с помощью ресвератрола (500 мг три раза в день в течение пяти недель) метаболического синдрома, ожирения и хронического воспалительного синдрома [138]. В Medical College of Wisconsin и в Department of Veterans Affairs (США) идёт исследование ресвератрола (по одной капсуле 215 мг в течение 52 недель) при болезни Альцгеймера [139].

Лишь небольшая часть клинических исследований ресвератрола сопровождалась анализом переносимости и нежелательных эффектов [140,141,142,143,144]. Никаких специфических нежелательных эффектов установлено не было (диарея, тошнота и боли в животе при приеме доз более 1 г). На основании указанных работ максимальные дозы ресвератрола при ежедневном применении не должны превышать 1 г.

Мы имеем все основания считать вышеописанные результаты очень обнадеживающими для развёртывания широких клинических исследований ресвератрола и его производных. Можно согласиться с мнением J.M. Smoliga et al., [145] о том, что хотя доказательств полезности ресвератрола у человека пока мало и они не достаточно убедительны, однако в комплексе с доклиническими данными могут считаться веским аргументом для развёртывания широчайших дальнейших исследований.

Кроме ресвератрола интерес представляют и иные полифенолы. Подобно ситуации с ресвератролом вероятность торможения клеточного старения и удлинения жизни беспозвоночных показана для многих растительных полифенолов—кверцетин, битеин, фистеин, питеатаннол, куркумин [146].

Полифенолы являются наиболее многочисленными антиоксидантами, содержащимися в продуктах питания. Они, как известно, имеют защитный эффект против сердечно-сосудистых заболеваний [147] и рака [148,149], есть некоторые доказательства того, что полифенолам присуще также и нейропротекторное действие [150,151].

Ряд исследователей изучали влияние растительных полифенолов на Sirt1 [152]. Среди активаторов sirtuin (STACs) butein, piceatannol, fisetin, quercetin и resveratrol, для каждого из этих полифенолов было показано стимулирующий эффект также и на Sir2 дрожжей [153].

Кверцетин является активным компонентом многих лечебных растений. Продукты, богатые кверцетином включают каперсы, яблоки, чай, лук, цитрусовые, зеленые овощи и большинство ягод. Для кверцетина была продемонстрирована значительная противовоспалительными и антипролиферативная активность [154,155], были доказаны и нейропротективные свойства [156,157]. Кверцетин и его аналоги стимулировали апоптоз человеческих раковых клеток *in vitro* путем активации ERK или ингибирование генов Ras [158].

Среди биологических эффектов особое значение придают антигипертензивным эффектам кверцетина у людей и улучшению функции эндотелия. Также как и антитромботический, противовоспалительный эффекты, вторые также в основном опосредованы ингибированием синтеза цитокинов и оксида азота, антигипертензивный эффект кверцетина создает основания для использования кверцетина при заболеваниях метаболическим синдромом. Антиинфекционные и иммуномодулирующие свойства кверцетина могут быть также связаны с этим механизмом [159].

Кверцетин ингибирует метаболизм ресвератрола, есть вероятность вследствие этого потенцирования эффекта [160]. Кверцетин увеличивает продолжительность жизни нематоды *Caenorhabditis Elegans* примерно от 11% до 16% [161]. Сочетание кверцетина и ресвератрола ингибирует созревание мышечных адипоцитов и способствует их апоптозу *in vitro* [162]. Было показано, что кверцетин способен, ингибировать QR2 (хинон-редуктазу) [163] и p56lck tyrosine kinase (тирозин-киназу) [164].

Кверцетин, как и ресвератрол, и другие полифенолы, обладает антиоксидантными свойствами [165]. Имеет ли это значение в антистарении, говорить сложно. Кроме прочего, смерть наступает не от чрезмерной выраженности процессов молекулярного окисления, а скорее от процессов сопровождающихся гипертрофией клеток, поэтому клинические испытания антиоксидантов и не смогли продемонстрировать снижение смертности. В дополнение к потенциальным антиоксидантным действиям, кверцетин обладает противовоспалительными свойствами. Кверцетин обеспечивает снижение уровня провоспалительных цитокинов, например, фактора некроза опухолей альфа (TNF-α) у здоровых людей (в возрасте 20–40 лет), которые пили ежедневно чернично-яблочный сок (97 мг кверцетина), в течение месяца [166,167].

Кверцетин и его производные, а именно кверцетина каприлат (quercetin caprylate) определены как в качестве активаторов протеасом с антиоксидантными свойствами и вероятностью anti-ageing эффекта. На клеточной линии HFL-1 стареющих фибробластов установлен омолаживающий эффект [168].

Для бутеина, который является основным биологически активным компонентом стеблей *Rhus verniciflua* Stokes, определено противовоспалительное [169], антигипертензивное действие [170], и антиканцерогенный эффект [171].

Piceatanno, как гидроксильированный аналог ресвератрола давно используется в качестве пищевой добавки и как средство фитотерапии в Азии с антиканцерогенными свойствами [172,173].

Другие полифенолы производят не такое впечатление, как мощный активатор sirtuin ресвератрол и не активируют другие гены, которые признаны потенциально полезными в торможении клеточного старения, но, по крайней мере, ещё два полифенола, fisetin и butein, вызывают удлинение продолжительности жизни дрожжей *Saccharomyces* на 33% и 5%, соответственно при концентрации 10 мМ каждого [174,175]. Установлено, что Butein ингибирует ген роста клеток ERK 1/2 активируемый митогенами в клетках гепатокарциномы [176]. Еще один из полифенолов, fisetin, снижает экспрессию митоген-индуцируемых генов ERK, MAPK, и p38 в линии клеток лейкоза человека (HL60) [177].

Куркумин также рассматривается в качестве полифенола, который мог бы задержать клеточное старение [178,179]. Куркумин блокирует путь TOR активации [180]. В культуре человеческих раковых клеток куркумином подавляется активация фосфорилирования гена Akt [181]. Этот полифенол в экспериментальных условиях демонстрирует эффекты близкие к ресвератролу, в том числе и противораковые. Для куркумина, как средства химиопрофилактики рака, были даже разработаны системы направленного транспорта в виде наночастиц, липосом и микроэмульсий, обеспечивающие более выраженное антипролиферативное действие этого полифенола [182].

Наибольшая концентрация природных полифенолов обнаружена в чае. Зеленый чай содержит катехины, в виде растворимых в воде полифенольных веществ. Четыре основных катехина (–)-epicatechin (EC), (–)-epicatechin-3-gallate (ECG), (–)-эпигаллокатехин (EGC), и (–)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) [183]. EGCG найденный в наибольшей концентрации в зеленом чае, является наиболее изученным и наиболее активным из катехинов (GTC) по способности ингибирования онкогенеза и уменьшения окислительного стресса. Механизм действия полифенолов еще не полностью определен. Несколько эпидемиологических исследований свидетельствуют о существенно сниженной заболеваемости раком простаты в Азиатских популяциях, где зеленый чай принято употреблять регулярно и в большем количестве в сравнении с западной популяцией.

Законченное в 2006 году рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование капсулированного экстракта зеленого чая, содержащего суммарные катехины в качестве средства химиопрофилактики рака простаты у волонтеров с аденомой простаты [185]. Шестьдесят пациентов были рандомизированы в две группы, одна из которых получала по 600 мг экстракта чая в день (то есть, три капсулы по 200 мг), а вторая—плацебо. Каждая капсула содержит 5,5% EGC, 12,2% EC, 51,9% EGCG, 6,1% ECG, 75,7% суммарных катехинов и <1% кофеина. После одного года, только у 1 пациента из 30 принимавших экстракт полифенов чая был выявлен рак простаты, в то время как в группе плацебо 9 из 30 имели рак простаты). Эти результаты можно считать весьма обнадеживающими. Уменьшение перекисного окисления липидов, белков карбониллов и повышение активности глутатиона у старых крыс при добавке в их диету экстракта зеленого чая (100 мг/г массы тела в сутки) в течение 30 дней расценивается как омолаживающий эффект [186].

Довольно интересны результаты исследований полифенола фисетина.

При тестировании около 30 флавоноидов для двух полифенолов—кверцетина и фисетина определена способность сохранять жизнеспособность клеток в условиях окислительного стресса [187]. Именно фисетин оказывал наиболее выраженное протективное действие в отношении культуры нервных клеток (нейроглиальные клетки), нейротрофический эффект фисетина путем активации Ras-ERK каскада отличает этот полифенол от близких

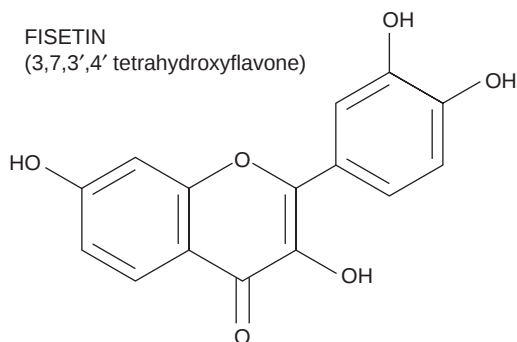


Рисунок 4-8. Структура фисетина

соединений. Именно вероятность положительного эффекта фисетина в отношении метаболических процессов, связанных с старением мозга привлекает внимание исследователей к этому соединению. Вероятно, фисетин затрагивает множество путей старения мозга, поскольку отмечено улучшение функции нейронов и увеличение выживания нейронов посредством нормализации окислительно-восстановительного гомеостаза, активации нейротрофического фактора через сигнальные пути, торможения воспалительных реакций вследствие снижения активности протеасом и агрегации белков [188]. Следовательно, у данного полифенола есть потенциал, чтобы выступать в качестве мульти-факториального препарата предотвращающего снижение функций мозга связанное с возрастом. Также по сообщению J.L. Arbiser и соавт. [189], обнаружено некоторое противоопухолевое действие фисетина при меланоме.

Самый высокий уровень фисетина (160 µg/g) находят в клубнике [190], в пять, в десять раз более низких концентрациях он содержится в яблоках и хурме. В небольших количествах фисетин также содержат киви, персики, виноград, помидоры, лук и огурцы [191]. Биодоступность фисетина из этих источников пока не изучена. Низкая растворимость фисетина и малая биодоступность фисетина представляют проблемы для использования этой субстанции в качестве лекарственного средства. Решение вероятно в оптимизации лекарственной формы, так липомомальные формы с P90G и DODA-GLY-PEG2000 могут обеспечивать улучшение биофармацевтических характеристик субстанции фисетин [192] и создается основа для разработки на основе фисетина лекарственного препарата.

Ресвератрол является единственным препаратом утвержденным FDA в качестве БАД способствующего долголетию. Более 200 БАД на базе ресвератрола выпускаются только в США. Компания SIRTIS Pharm получила разрешение FDA на геропротективные препараты на основе активаторов SIRT1. Примеры приведены ниже. Longevinex: в капсулах по 100 мг ресвератрола, 5% кверцетина и 5% рисовых отрубей. NuRev: ресвератрол 200 мг; экстракт из косточек винограда 50 мг; экстракт из граната 5 мг; ягоды асаи 25 мг; плоды нони 25 мг. Натуральный Ресвератрол: экстракт красного вина (*Vitis vinifera*) – 200 мг; ресвератрол (from *polygonum cuspidatum* Extract) 100 мг; экстракт зеленого чая (*Camellia sinensis*) 200 мг; экстракт косточек винограда (*Vitis vinifera*) 100 мг. Solstic Energy: экстракт зёрен гуараны 283 мг; экстракт кожуры красного винограда 50 мг; экстракт зеленого чая 50 мг; экстракт корейского женьшеня 100 мг; витамин B1 1,5 мг; витамин B2 1,7 мг; витамин B3 – 20 мг; витамин B5 10 мг; витамин B6 2,0 мг; витамин B12 6,0 мкг. Grapevine with Protector: грэйпайн (проантоцианиды из косточек винограда и сосновой коры) 20 мг; экстракт из кожицы винограда 50 мг; витамин C 20 мг; запатентованная смесь 200 мг; брокколи; морковь; свекла красная; розмарин; томат; куркума; капуста китайская; капуста белокочанная; цитрусовые биофлавоноиды; гесперидин; бифосфат кальция; целлюлоза

(растительные волокна); стеарат магния (растительный); диоксид кремния (порошкообразный кремнезём).

Производство концентрированных безалкогольных вытяжек из красных сортов винограда, в основном из сортов каберне, налажено и в СНГ. В Молдавии—«Иммортель», на Украине—«Эноант» и «Вин-Вита». Они производятся на основе натурального местного сырья: косточки, кожица и веточки красного винограда.

Итак, к настоящему времени мы располагаем ограниченным числом клинических испытаний ресвератрола на людях, которые в основном, описывают различные аспекты безопасности и исследуют биодоступность. Констатируется, что ресвератрол, как правило, хорошо переносится, но имеет низкую биодоступность. Однако, учитывая результаты доклинического исследования ресвератрола на экспериментальных животных, перспективы получения первого препарата антивозрастной терапии оцениваются как совершенно реальные [193].

4.4 mTOR И РАПАМИЦИН (СИРОЛИМУС)

Сиролимус (Sirolimus)—антибиотик, иммунодепрессант, применяемый для борьбы с отторжением пересаженных органов и тканей, особенно почек. Торговое название **«рапамицин»** происходит от туземного названия острова Пасхи—Рапа-Нуи: сиролимус является продуктом бактерий вида *Streptomyces hygroscopicus* из образца почвы с этого острова. Изначально планировалось использовать препарат в качестве противогрибкового средства, но в ходе исследований выявились его иммунодепрессантные и антипролиферативные (противоопухолевые) качества, а также свойство удлинять жизнь ряда организмов, в их числе—млекопитающих, в частности—мышей, причём даже при использовании препарата в позднем возрасте [194,195]. Это обстоятельство, открывает перспективы и для реализации программы удлинения жизни человека уже в настоящее время.

Рецептором или мишенью рапамицина является от дрожжей до человека TOR или mTOR млекопитающих [196]. Как известно, mTOR (mammalian target of rapamycin, **мишень для рапамицина у млекопитающих**, FK506 binding protein 12-rapamycin associated protein 1 (FRAP1)—белок, кодируемый у млекопитающих геном FRAP1. Это серин/треониновая протеинкиназа, регулирующая: рост клеток; пролиферацию клеток; подвижность клеток; выживание клеток; синтез белков; транскрипцию.

Ниже представлена схема предполагаемого механизма противоопухолевого действия рапамицина по M.V. Blagosklonny [197]

Как видно на схеме, ниже mTOR показаны сигнальные пути включающие S6 киназы (S6 Kinase) и 4E-BP, которые также оказались важны для CR ответа и как таковые являются потенциальными мишенями для миметиков CR эффекта [198]. В общем, похоже, что снижение синтеза белка приводит к увеличению продолжительности жизни экспериментальных моделей, таким образом, угнетение TOR дрожжей, *C. Elegans* и *Drosophila* увеличивает продолжительность жизни этих объектов в той же степени, что как и эффект CR [199,200]. Назначение перорально рапамицина мышам в возрасте после 20 месяцев увеличивает продолжительность жизни (на 14% у самок и на 9% у самцов) [201]. Исследование ресвератрола, симвастатина или рапамицина при назначении этих субстратов мышам с 9-месячного возраста выявило, что только с использованием рапамицина было связано увеличением продолжительности жизни (на 10% у самцов и на 18% у самок) [202]. Сходные результаты получены и в Национальном институте старения (National Institute of Aging, США) прошло исследование рапамицина в рамках программы Interventions Testing Program (ITP) опыты с генетически гетерогенными мышами проводились параллельно в трех исследовательских центрах: в университетах Мичигана и Техаса и в Джексонской лаборатории (The Jackson Laboratory). Мышам добавляли рапамицин в пищу. Во всех трёх

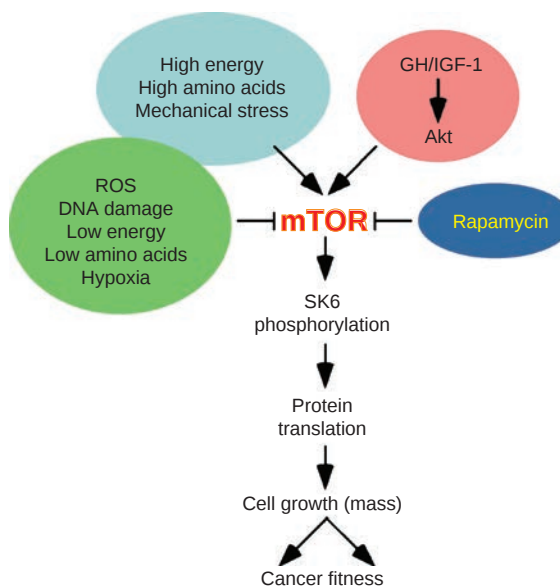


Рисунок 4–9. mTOR регулирует рост клеток.

Примечание: Профилактика рака может быть опосредована через mTOR торможение, вследствие снижения активности гормона роста (GH) и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1)

институтах были получены схожие результаты, показавшие, что рапамицин действительно продлевает жизнь мышам. Средняя продолжительность жизни самок в Джексонской лаборатории, Мичиганском и Техасском университетах увеличилась соответственно на 15%, 16% и 7% (в среднем 13%); самцов — на 5%, 8% и 15% (в среднем 9%). По-видимому, рапамицин не только продлевает жизнь пожилых мышей, но и снижает смертность у мышей «среднего возраста». Предполагается, что рапамицин замедляет жизнедеятельность клеток, что ведет, в частности, к снижению вероятности образования злокачественных опухолей (которые являются основной причиной смерти старых мышей) [203].

Теоретически, по утверждению M.V. Blagosklonny [204,205,206], рапамицин может быть эффективным средством против атеросклероза, гипертонии и гиперкоагуляции (таким образом, предотвращать инфаркт миокарда и инсульт), можно предполагать эффективность и при остеопорозе, и при раке, аутоиммунных заболеваниях и артрите, ожирении, сахарном диабете, болезни Альцгеймера и Паркинсона.

Недавнее открытие, что рапамицин подавляет pro-senescent фенотип в клетках при прогерии [207] не только предполагает терапию для прогерии, но и, ввиду сходства с нормальным старением, открывает возможности использования рапамицина для торможения процесса нормального старения. Учитывая, что рапамицин является мощным иммунодепрессантом, маловероятно, что его возможно будет использовать (по крайней мере в дозах используемых в химиотерапии) в качестве геропротектора, однако, подбор соответствующих доз рапамицина и исследование новых аналогов рапамицина, например rapalogs [208] может обеспечить очень хорошие перспективы этому субстрату в системе anti-aging therapy.

4.5 БИГУАНИДЫ И МЕТФОРМИН

Результаты исследований на млекопитающих привели к предположению что гипергликемия и гиперинсулинемия являются важными факторами, как в процессах старения, так и в развитии рака. Кроме того, как было указано выше, предполагается, что эффект удлинения жизни при ограничении калорийности питания может быть связан со снижением уровня

IGF-1 [209]. Эти экспериментальные факты положили начало поиску геропротекторов среди антидиабетических препаратов, основанием являлось утверждение, что лекарственные препараты, которые снижают уровень инсулина и глюкозы могут обладать потенциалом миметиков эффекта ограничения калорийности (calorie restriction mimetics—CR). Биохимически CR эффект реализуется в активации AMPK (adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase) и ингибировании mTOR/S6K1, сопровождающихся выраженной стимуляцией аутофагии. Недавно С. Selman и соавт. [210] показали, что потеря рибосомного белка S6 kinase S6K1 (мишени mTOR) под действием фармакологических средств может обеспечить эффект долголетия млекопитающих [210]. Поскольку бигуаниды и в частности, метформин используется в лечении диабета для подавления глюконеогенеза и повышения чувствительности к инсулину, их можно считать типичными CR миметиками именно эта группа препаратов исследуется наиболее интенсивно.

К настоящему времени установлено, что бигуаниды частично имитируют CR транскрипционный ответ у мышей [211], и увеличивают среднюю продолжительность жизни *C. elegans* [212]. Кроме того, ряд исследований показал, что метформин, фенформин и буформин задерживают возникновение и тормозят развитие опухолей [213,214,215]. Однако, относительно испытаний метформина как миметика CR на фоне нормальной диеты и у здоровых животных, а не на моделях заболеваний известно меньше. Так описан эффект длительного применения метформина (300 мг/кг/день) у здоровых крыс самцов Fischer-344 на фоне стандартной диеты. DL Jr Smith, Nagy TR и Allison DB [216] установили, что метформин только незначительно увеличивал продолжительность жизни по сравнению с контролем. Сходные результаты в отношении самцов экспериментальных животных получены и VN Anisimov: длительное лечение инбредных 129/Sv мышей метформином (100 мг/кг в питьевой воде) привело к снижению на 13,4% средней продолжительности жизни самцов мышей и некоторому увеличению средней продолжительности жизни самок мышей (на 4,4%). Лечение метформином не влияло на спонтанную заболеваемость опухолями самцов 129/Sv мышей, но снизило в 3,5 раза заболеваемость злокачественными новообразованиями у самок мышей, но в то же время несколько стимулировало появление доброкачественных сосудистых опухолей [217].

В клиническом исследовании установлено, что метформин уменьшает риск появления когнитивных нарушений у пожилых пациентов 76 ± 6 лет, а розиглитазон потенцирует это действие метформина [218].

Метформин-индуцированное подавление гиперэкспрессии HER2 происходит через AMPK-(5'АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК, англ. *AMP activated protein kinase*, AMPK)—клеточная протеинкиназа, контролирующая энергетический баланс клетки) независимое ингибирование активности p70S6K1 киназы, которая является эффектором mTOR. К тому же, инкубирование с веществами, подавляющими продукцию активных форм кислорода (АФК) (например, N-ацетилцистеином) значительно усиливает способность метформина снижать экспрессию HER2. Эти данные позволяют предполагать, что метформин можно использовать в качестве профилактического средства для HER2-положительного рака груди.

Усиление ингибирования mTOR/p70S6K1 в сочетании с подавлением продукции АФК представляет собой ранее неизвестную связь антивозрастного и антиопухолевого действия метформина. Популяционные исследования на человеке показали, что использование антидиабетического средства метформина значительно снижает риск рака молочных желез, онкоген HER2 может представлять собой мишень для метформина в отношении его противоопухолевого действия [219].

Популяционные исследования показали, что использование антидиабетического средства метформина значительно снижает риск рака груди. Исследования на животных подтвердили, что метформин подавляет развитие карциномы молочной железы у трансгенных мышей самок, влияя на онкоген HER2 (рецептор эпидермального фактора роста), что не

наблюдается при спонтанных опухолях [220]. Испанские ученые из Catalan Institute of Oncology (ICO), Girona Biomedical Research Institute (IdIBGi), Dr. Josep Trueta University Hospital of Girona выяснили, что происходит метформин-индуцированное ингибирование HER2 [221]. К тому же, инкубирование с веществами, подавляющими продукцию активных форм кислорода (АФК) (например, N-ацетилцистеином) значительно усиливает способность метформина снижать экспрессию HER2 [222].

В настоящее время по мнению M.V. Blagosklonny [223] задача состоит в том, чтобы определить минимальные дозы метформина (и особенно для комбинации с низкими дозами рапамицина) пригодные для клинического использования, с целью торможения процесса старения.

4.6 2-ДЕОКСИГЛЮКОЗА

Deoxyglucose, 2-Деоксиглюкоза (2DG) не является аналогом обычной глюкозы, которая поглощается клетками, где она накапливается при ингибировании гликолиза. Прием 2DG приводит к уменьшению метаболического потока глюкозы в клетки, в результате чего снижается энергетический поток в клеточном обмене веществ и возникает ситуация напоминающая CR [224]. Однако, сложность использования 2DG сводится к дозозависимому торможению основных клеточных функций, в результате чего проявляется высокая токсичность при повышении концентрации 2DG. Предварительные эксперименты с использованием 2DG в качестве пищевой добавки в корм экспериментальным животным имеют своим результатом снижение концентрации плазменного инсулина и температуры тела, что явно напоминает ситуацию CR. При долгосрочном введении 2DG в виде пищевой добавки (0,2%, или 0,4% 2DG) 344 крысам самцам получено не увеличение продолжительности жизни, а дозозависимое снижение продолжительности жизни [225]. Предполагается, что существует слишком тонкая грань между фармакологической имитацией CR с помощью 2DG и токсическими эффектами собственно 2-Деоксиглюкозы [226]. В качестве объекта клинических исследований эта субстанция не предлагается.

4.7 АНТИОКСИДАНТЫ

Принято считать, что антиоксиданты—это соединения способные взаимодействовать с активными формами кислорода и тем самым защищать организм от повреждающего действия свободных радикалов. Для удобства восприятия все субстанции, обладающие антиоксидантными свойствами можно условно разделить на три группы [227]:

1. **Антирадикальные средства** («скэвинджеры»—от англ. «scavengers»—мусорщики):
 - 1.1. Эндогенные соединения: а-токоферол (витамин E), кислота аскорбиновая (витамин C), ретинол (витамин A), б-каротин (провитамин A), убихинон.
 - 1.2. Синтетические препараты:
 - 1.2.1 Нетаргетированные антиоксиданты-«скэвенджеры»: ионол (дибунол), эмоксипин, пробукол, диметилсульфоксид, олифен.
 - 1.2.2 Антиоксиданты-«скэвенджеры», таргетированные на митохондрии: SkQ, MitoQ.
2. **Ферменты естественной антиоксидантной защиты и их активаторы:** супероксиддисмутаза, натрия селенит.
3. **Блокаторы образования свободных радикалов:** аллопуринол, антигипоксанты.

Предложение использовать антиоксиданты в качестве геропротекторов основано на свободнорадикальной теории старения [228,229,230]. Согласно этой теории, свободные радикалы, образующиеся в результате различных окислительных реакций в организме, оказывают множественные повреждающие эффекты на макромолекулы (нуклеиновые кислоты и белки), вызывая их деградацию и старение. Окислительный стресс считается очень важным фактором в возникновении старения и возрастных заболеваний. Окислительный стресс, вызванный дисбалансом между уровнем окислителей, таких как активные формы кислорода и уровнем активности антиоксидантов [231]. Эта теория объясняет не только механизм старения, но и широкий круг связанных с ним патологических процессов (сердечно-сосудистые заболевания, возрастные иммунодепрессия и дисфункция мозга, катаракта, рак и некоторые другие). Продуцируемые главным образом в митохондриях клеток молекулы супероксида ($O_2^{\cdot-}$), H_2O_2 , гидроксильного радикала ($HO\cdot$) и, возможно, синглетного кислорода ($-O^2$) повреждают клеточные макромолекулы (ДНК, белки, липиды) [232,233,234]. Полагают, что активные формы кислорода вызывают повреждения мембран, коллагена, ДНК, хроматина, структурных белков, а также участвуют в эпигенетической регуляции экспрессии ядерных и митохондриальных генов, приводя к метилированию ДНК, влияют на внутриклеточный уровень кальция, запускают каскад, ведущий к апоптозу и т.д. Подсчитано, что за 70 лет жизни человека организм производит около одной тонны радикалов кислорода, хотя только 2–5% вдыхаемого с воздухом кислорода превращается в его токсические радикалы. В клетке крысы может возникать до 10^4 вызванных активными формами кислорода повреждений ДНК в день и при постоянных условиях до 10% молекул белка могут иметь карбонильные модификации. Подавляющее большинство из них нейтрализуется ещё до того, как успеют повредить те или иные компоненты клетки. Так, из каждого миллиона образующихся супероксидных радикалов от ферментной защиты ускользает не более четырёх. К основным эндогенным факторам антиоксидантной защиты организма относятся некоторые ферменты и витамины (таб. 4–3), супероксиддисмутаза (СОД), содержанием β -каротина, α -токоферола и мочевой кислоты в сыворотке крови [235].

У долгоживущих линий *D. Melanogaster* экспрессия СОД, каталазы, глутатионредуктазы и ксантиндегидрогеназы была достоверно большей, чем у короткоживущих линий мух [236].

Таблица 4–3. Антиокислительные субстанции

Мишень	Агент	Функция
O_2	Супероксиддисмутаза	Превращает O_2 в H_2O_2
H_2O_2	Глутатион-пероксидаза	Превращает H_2O_2 в H_2O и O_2
	Каталаза	Превращает H_2O_2 в H_2O и O_2
Свободные радикалы	β -каротин (провитамин А)	Связывает жирорастворимые свободные радикалы
	Витамин Е (α -токоферол)	
	Витамин С (аскорбиновая кислота)	Связывает водорастворимые свободные радикалы
	Мочевая кислота Мелатонин	Связывает жиро- и водорастворимые свободные радикалы
Переходные металлы	Хелатные агенты	Предотвращают катализ свободнорадикальных реакций переходными металлами, железом и медью

В пользу свободнорадикальной теории старения говорят эксперименты, в которых трансгенные линии *D. Melanogaster* с дополнительными копиями генов, обеспечивающих избыточную активность СОД и каталазы, жили на 20–40% дольше контрольных мух и были значительно устойчивее к окислительному стрессу, чем мухи, не имевшие этого гена [237].

Витамины

Два витамина с антиоксидантными свойствами наиболее широко были исследованы в качестве геропротекторов—аскорбат (**витамин С**) и альфа-токоферол (**витамин Е**). Massie и соавт. [238] в 1984 году сообщили, что кормление мышей самцов C57BL/6J с добавлением 1% аскорбиновой кислоты (в питьевой воде) удлинит их жизнь. Средняя продолжительность жизни была увеличена на 9%-20% по сравнению с контролем. Хотя позже при повторе экспериментов было найдено снижение перекисного окисления липидов и окислительного повреждения ДНК в нескольких тканях мышей при пожизненном приеме 0.4% аскорбата, но не было найдено какого-либо положительного эффекта на продолжительность жизни и не было определено влияния на биомаркеры клеточного стресса (протеинкиназы, участвующих в цитотоксических реакциях на стресс) или воспаления. При этом, была определена тенденция нарушения обмена глюкозы и липидного обмена [239].

Есть свидетельства того, что витамин С один или в сочетании с другими антиоксидантами может улучшить фенотип конкретных генетических моделей, связанных с возрастом заболеваний. Например, обнаружено, что приём на протяжении всей жизни 0,4% аскорбата мышами с моделью синдрома Вернера (синдром преждевременного старения у людей) увеличивает продолжительность жизни таких мышей [240]. Другие интересные примеры касаются благотворного влияния витамина С в отношении совершенствования двигательных навыков у мышей с моделью заболевания Huntingdon, при этом зарегистрировано сокращение дефицита пространственного обучения и у очень старых трансгенных мышей (APP/PSEN1 transgenics) с моделью болезни Альцгеймера [241]. И, наконец, сочетание N-ацетил-L-цистеина (тиоловые соединения) и витаминов С и Е, оказали благоприятное влияние на функцию бета-клеток при диабете у C57BL/KsJ-db/db мышей, но таких эффектов не наблюдается при старении нетрансгенных грызунов дикого типа [242]. Таким образом, в зависимости от мутаций, генетических предпосылок и типа возраст-зависимой патологии витамин С может иметь некоторое положительное значение.

Общеизвестно, что витамин Е существует в четыре распространенных формы: альфа-токоферол, бета-токоферол, гамма-токоферол и дельта-токоферол. Альфа-токоферол считается наиболее эффективным антиоксидантом витамином Е группы. Его считают главным жирорастворимым антиоксидантом, присутствующим во всех клеточных мембранах. Он защищает от окисления липиды, а также может играть роль как гаситель синглетного кислорода, по крайней мере, *in vitro*. Было показано, что у самцов мышей, получающих пожизненно высокие дозы витамина Е (5,0 г альфа-токоферола ацетата/кг массы), на 40% увеличилась медиана продолжительности жизни и на 17% увеличилась максимальная продолжительность жизни, при этом у самок на 14% увеличилось медиана продолжительности жизни, но не максимальная продолжительность [243].

Аналогичным образом, показано, что использование на протяжении всей жизни альфа-токоферола (550 мг/кг) у C57BL/6 мышей обеспечивает увеличение медианной продолжительности жизни [244]. Однако, более низкие дозы витамина Е (400 мг/кг) используемые в течение всей жизни у мышей BALB/c не влияют на их медиану продолжительности жизни [245]. Наконец, Sumien и соавт. [246] не смогли увидеть положительный эффект токоферола у мышей линии C57BL/6, если использование его было начато с 21-месячного возраста. Таким образом, создаётся впечатление, что положительный эффект витамина Е зависит от дозировки, возраста, в котором было начато лечение и генетический фона. Несколько

иные результаты получили при исследовании витамина Е. А. Porta и соавт. [247]: добавление в пищу большой дозы α -токоферола существенно увеличивало 50% выживаемость самцов крыс, но не оказывало влияния на максимальную продолжительность их жизни [247]. При этом отмечено уменьшение частоты и увеличение латентного периода развития спонтанных злокачественных опухолей. Витамин Е, вводимый с кормом, не влиял на максимальную продолжительность жизни мышей линии СЗН/Не и LAF1, но увеличивал число доживших до 24 мес. [248]. Авторы объясняют полученный результат снижением числа спонтанных опухолей у подопытных мышей. Но, у мышей линии C57BL/6J длительное введение с кормом витамина Е не влияло на частоту спонтанных лимфом [249]. А дефицит витамина Е в рационе не увеличивает частоту лимфом тимуса у мышей линии AKR [250]. Имеются также данные об усилении под влиянием витамина Е канцерогенеза в толстой кишке, индуцируемого 1,2-диметилгидразином [251]. С другой стороны, ещё одно исследование на крысах-самцах линии Вистар при постоянном использовании витамина Е (2000 мг/кг массы тела), свидетельствует о защите этих животных от раннего начала злокачественных новообразований, при этом использовалась диета, богатая ненасыщенными жирами (15% сафлорового масла). На 50% увеличилась продолжительность жизни крыс, получавших ненасыщенные жиры режима с высоким уровнем витамина Е [252]. Таким образом, данные по канцерогенезу противоречивы.

Как и витамин С, альфа-токоферол может оказывать положительное действие на различных моделях конкретных возрастных заболеваний. Например, холинергическая дегенерация и прогрессивное ухудшение памяти у мышей с моделью синдрома Дауна задерживаются при использовании витамина Е [253]. Торможение развития нейродегенеративных изменений на крысиной модели болезни Альцгеймера продемонстрировано не только для витамина Е, но и ещё ряда антиоксидантов—альфа липоевой кислоты, ацетилкарнитина [254].

Вероятно также, что витамин Е может повысить чувствительность к инсулину [255]. Наконец, витамин Е может улучшить иммунную функцию и, по-видимому состояние здоровья старых C57BL/6 мышей, инфицированных вирусом гриппа [256].

N-ацетилцистеин

Антиоксидант, который действует в качестве прекурсора для природного антиоксиданта глутатион [257]. Есть несколько примеров, когда краткосрочные исследования выявляют положительный эффект на грызунах, на моделях нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний [258,259,260]. N-ацетилцистеин может повысить продолжительность жизни мыши с моделью системной красной волчанки [261]. Непрерывный прием N-ацетилцистеина (40 Мм в питьевой воде) задерживает канцерогенез у р53-дефицитных мышей [262]. После 5 недель ежедневных подкожных инъекций N-ацетилцистеина (100 мг/кг массы тела) установлено обновление гемопоэтических стволовых клеток и снижение окислительного стресса в клетках FOXO-дефицитных мышей [263]. Непрерывное использование (40 Мм в питьевой воде) у мышей, дефицитных по белку BMAL1 тормозится развитие симптомов преждевременного старения [264]. Точнее, N-ацетилцистеин значительно увеличивает среднюю и максимальную продолжительность жизни, снижает скорость и возраст-зависимой потери веса и развитию катаракты. Но не влияет, однако, на время наступления и степень тяжести других возрастных заболеваний у BMAL1-дефицитных мышей, таких, как совместная окостенение суставов, выпадение волос и саркопения. Недавнее исследование на генетически разнородных мышах (потомки CByB6F1/J и C3D2F1/J родителей) позволило установить, что использование N-ацетилцистеина (5 или 10 г/л питьевой воды) начиная с 7-месячного возраста, значительно увеличивает продолжительность жизни самцов примерно на 40% [264]. К сожалению, масса тела самцов также значительно сократилось с момента применения N-ацетилцистеина. Потребление воды также снизилось в процессе лечения по сравнению с контролем. Таким образом,

ещё неизвестно, антиоксидантное ли действие N-ацетилцистеина или диета с ограничением калорий вызывали описанные эффекты у мышей. В целом же следует указать, что N-ацетилцистеин не так эффективен, как CR в увеличение продолжительности жизни.

Катехины. Семейство катехинов состоит из растительных соединений с антиоксидантными свойствами. Существует очень мало исследований по длительному использованию катехинов у нелинейных мышей, однако, есть исследования на конкретных линиях мышей. Например, известно, что ежедневное потребление катехинов увеличивает продолжительность жизни SAM-P8 мышей [265] и обеспечивает задержку регресса памяти у SAM-P10 линии мышей [266,267]. SAM-P8-мышьяная модель предполагает множество типичных характеристик старения млекопитающих, включая раннее нарушение памяти, дефекты обучения и поведения, митохондриальную дисфункцию в мышцах, сердечно-сосудистую дисфункцию, гипертрофию сердца, и сокращение срока жизни. SAM-P10 мышьяная модель предполагает ускоренное старение мозга старения, церебральную атрофию и когнитивную дисфункцию. Один из катехинов, а именно, epigallocatechin gallate, оказывает нейропротекторное действие, выражающиеся в торможении прогрессирования бокового амиотрофического склероза [268,269]. Epigallocatechin gallate из зеленого чая ослабляет симптомы экспериментального неалкогольного стеатогепатита, индуцированного высоким содержанием жиров в диете крыс Sprague-Dawley [270]. Эта же субстанция препятствует развитию диабета в нескольких моделях на грызунах [271]. Аналогичным образом, катехин был эффективным в замедлении прогрессирования сахарного диабета и связанного с этим состоянием окислительного стресса у крыс Goto-Kakizaki [272]. Наконец, катехин оказывал положительное влияние на метаболизм гомоцистеина на мышцах с гипергомоцистеинемией [273], а также способствовал замедлению прогрессирования атеросклероза у алипопротеин E-дефицитных мышей [273].

Альфа-липовая кислота. Липовая кислота—естественный антиоксидант, с мощным потенциалом активности. Было показано, альфа-липовая кислота эффективно может связывать гидроксильные радикалы хлорноватистую кислоту, синглетный кислород, оксид азота, пероксинитрит, и перекись водорода [274]. Альфа-липовая кислота и дигидролипоевая кислота апробированы на различных моделях диабета у грызунов, установлена вероятность коррекции изменений сердечно-сосудистой системы, познавательной деятельности, неврологических симптомов, нервно-мышечного дефицита у грызунов в старческом возрасте [275]. Есть основания предполагать и некоторое противовоспалительное действие. Несмотря на все эти положительные эффекты полученные на различных моделях болезней, использование липоевой кислоты у различных штаммов мышей начатое в среднем возрасте не влияет на продолжительность жизни или канцерогенез по сравнению с контролем, следовательно и не так эффективно, как CR.

Синтетические антиоксиданты. Эти соединения способны увеличивать продолжительность жизни не только дрозофил, но и лабораторных мышей и крыс [276]. Однако, то обстоятельство, что продукты взаимодействия активных форм кислорода с макромолекулами постоянно обнаруживаются в органах и тканях организма, свидетельствует о том, что системы антиоксидантной защиты недостаточно эффективны и что клетки постоянно подвергаются окислительному стрессу. Противодействие ему может играть существенную роль в механизме геропротекторного действия эндогенных и экзогенных антиоксидантов. Препараты, обладающие свойствами антиоксидантов (гидрохлорид цистеина или 2-меркаптоэтиламина, дигидрохлорид 2,2-диаминодиэтилсульфида, аскорбиновая кислота, 2-меркаптоэтанол), увеличивали продолжительность жизни мышей различных линий, однако действие их было непостоянным и не всегда воспроизводилось [277]. Наиболее эффективным препаратом оказался 2-меркаптоэтиламин, увеличивший в

одном из опытов среднюю продолжительность жизни мышей линии СЗН на 26%. При этом существенно увеличивалось время развития опухолей молочной железы, однако частота их в контроле и опыте была одинаковой. Другой антиоксидант—гидрохлорид гидроксилamina снижал частоту спонтанных опухолей у мышей этой же линии, но не влиял на среднюю продолжительность их жизни. Некоторые из использованных агентов удлинляли жизнь мышей линии AKR, но не один из них не влиял на частоту развития у них лейкозов.

Включение 2-меркаптоэтанола в рацион мышей увеличивало среднюю и максимальную продолжительность их жизни, замедляло появление опухолей и снижало частоту их развития [278,279]. У мышей линии Swiss, характеризующихся низкой частотой спонтанных опухолей, использованные антиоксиданты не влияли на продолжительность жизни [280]. Не оказал влияния на продолжительность жизни мышей и развитие у них спонтанных опухолей другой антиоксидант диметиламиноэтанол [281]. Бутилированный гидрокситолуол (2,6-диберт-бутил-4-метилфенол) увеличивал продолжительность жизни мышей, что было обусловлено, по мнению авторов, снижением частоты развития спонтанных опухолей [282]. Однако, в ряде наблюдений показано, что бутилированные гидрокситолуол и гидроксианизол вызывают развитие опухолей различных локализаций у мышей, крыс и хомячков [283,284]. Добавление в рацион с 3-х месячного возраста мышам линии СЗН 0,5% антиоксиданта этоксихина увеличивало продолжительность их жизни [285]. Авторы не приводят данных о частоте спонтанных опухолей у животных контрольных и подопытных групп. У крыс этоксихин вызывал пренеопластические изменения в почках и ускорял старение животных [286]. Аналог витамина В6 эпигид (2-этил-6-метил-3-оксипиридин), обладающий антиоксидантными свойствами, не влиял на частоту и скорость роста спонтанных опухолей молочной железы у мышей линии SHK, характеризующихся высокой частотой этих новообразований, но увеличивал латентный период их развития, а также среднюю продолжительность жизни. Эпигид не влиял на продолжительность жизни и частоту спонтанных новообразований у мышей линий AKR и гибридов F1 (C57BL x CBA) [287]. Возможно, что влияние эпигида на развитие опухолей молочной железы обусловлено его антигонадотропным эффектом [288].

Ретиноиды. В связи с тем, что была обнаружена значительная положительная корреляция между уровнем каротиноидов в сыворотке крови и ткани мозга и максимальным потенциалом продолжительности жизни вида были высказаны предположения, что β -каротин и ретинол, являющиеся антиоксидантами, а, в ряде случаев, антиканцерогенами, могут обладать свойствами геропротекторов [289]. Данных в поддержку этого предположения пока недостаточно. Самцам крыс с 21–25-месячного возраста к корму добавляли различные ретиноиды [290]. Разницы в среднем возрасте смерти, выживаемости или частоте животных с опухолями между контрольными и получавшими ретиноиды крысами обнаружено не было. 2 из 3 исследованных ретиноидов увеличивали частоту развития аденом островков поджелудочной железы, а один—снижал частоту спонтанных опухолей кожи. β -каротин не увеличивал продолжительность жизни мышей [291].

Флавоноиды. Являются наиболее многочисленной группой как водорастворимых, так и липофильных природных фенольных соединений. Катехины, органические вещества из группы флавоноидов, представляют собой полифенольные соединения и являются сильными антиоксидантами. Особое внимание уделяется исследованию антиоксидантных свойств зеленого чая. Эпиллокатехин галлат (EGCG), один из его компонентов, более чем в 25 раз мощнее по антиоксидантным свойствам, чем витамины С и Е. Всего одна чашка зеленого чая в день обладает более выраженным антиоксидантным эффектом, чем брокколи, шпинат, морковь или клубника. Считается перспективным использование флавоноидов в борьбе с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями [292].

Показано, что у мышей линии СЗН употребление в пищу EGCG замедляло темпы роста раковых опухолей на 10%, а в сочетании с витамином Е—на 24–25%. При этом наблюдалось увеличение числа апоптозов и уменьшение числа делений опухолевых клеток. Однако применение флавоноидов для борьбы с развитием раковых опухолей у пожилых людей дает неоднозначные результаты [293]. В будущем очевидно необходимо более подробно исследовать эффективность употребления различных групп флавоноидов для лечения и профилактики раковых опухолей.

Карнозин. Субстанция, представляющая собой β -аланил-L-гистидин также относится к протекторам в условиях окислительного стресса. Так, карнозин препятствовал накоплению гидроперекисей липидов и карбониллов белков, происходящему в мозге под воздействием МФТП, увеличивал активность ферментов, обеспечивающих поддержание ионного и кислородного гомеостаза мозга, уменьшал выраженность неврологической симптоматики, развивающейся при индукции Паркинсонизма [294].

Предполагается, что карнозин может противодействовать старению за счет того, что [295]:

(1) Защищает белки от гликозилирования, т.е. окисления белков глюкозой, приводящего к перекрестному сшиванию белков и нарушению функционирования клеток. Особенно чувствительны к гликозилированию ферменты эндотелия сосудов NO-синтазы, поражение которых ведет к гипертонии и эректильной дисфункции; белок коллаген, при порче которого сосуды становятся менее прочными, а кожа покрывается морщинами. Гликозилирование хрусталика приводит к катаракте, а клеток мозга—к возрастному ухудшению памяти и дегенеративным болезням. Карнозин, являясь «ловушкой» для глюкозы, предотвращает гликозилирование. Кроме того, карнозин активирует особые внутриклеточные органеллы протеасомы, которые расщепляют гликозилированные белки, тем самым спасая клетки от гибели. Карнозин защищает ткани от глюкозы и другим путем, повышая чувствительность тканей к инсулину и таким образом уменьшая уровень сахара и инсулина в крови;

(2) Защищает молекулы и клетки от окисления активными формами кислорода (АФК), самыми токсичными молекулами, образующимися в избытке внутри организма. Карнозин называют суперантиоксидантом из-за его способности нейтрализовать любые формы АФК: и свободные радикалы кислорода (супероксидный анион и др.), и нерадикальные АФК (перекись водорода и др.), и продукты перекисного окисления липидов (пероксил радикал, малоновый диальдегид);

(3) От повреждения мозга особыми патологическими белками, которые образуются при болезни Альцгеймера и Паркинсона. Карнозин инактивирует эти белки и препятствует их продукции. Также Карнозин улучшает работу мозга и предупреждает возникновение депрессии, поскольку уменьшает активность фермента моноаминоксидазы-В, которая окисляет нейромедиаторы мозга (серотонин, дофамин, норадреналин) и тем самым ухудшает проведение нервных импульсов, в том числе в центрах удовлетворенности.

Селен. Как компонент глутатион-пероксидазы, защищает преимущественно от повреждений клетки, индуцированные липидными перекисями, предотвращает аутоокисление липидных мембран и необходим для нормального всасывания витамина Е и задержке его в плазме. На разных моделях показана способность селена угнетать химический канцерогенез [296]. Введение мышам линии СЗН селена с питьевой водой в течение 15 мес. На 72% уменьшало частоту спонтанных опухолей молочной железы [366]. Селен в дозе 2 или 6 ppm увеличивал среднюю продолжительность жизни мышей линии BALB/cfC3H и существенно снижал частоту развития у них опухолей [297]. В опытах на крысах под

влиянием селена увеличивалась средняя продолжительность жизни [298]. При этом масса тела у самцов не изменялась, а у самок несколько повышалась. В крови у подопытных животных увеличивалась концентрация холестерина и усиливалось его отложение в аорте. Частота опухолей у крыс, получавших селен, к концу 2-го года жизни не отличалась от контроля, однако, значительно превышала этот показатель у крыс старше 30 мес. Увеличивалась, главным образом, частота злокачественных новообразований. Имеются данные о развитии опухолей печени у крыс, получавших селен с кормом [299]. Улучшение показателей иммунного статуса и увеличение продолжительности жизни старых мышей наблюдалось при добавлении им в корм цинка [300]. Однако о частоте развития новообразований в контрольной и подопытной группах не сообщается.

Дополнительное введение с кормом мышам антиоксидантной смеси, состоящей из β -каротина, витаминов Е и С, рутина, глюконата цинка и селенита натрия, увеличивало на 16% среднюю продолжительность их жизни и усиливало экспрессию ряда генов антиоксидантной защиты в клетках организма. Эффект антиоксидантной смеси проявлялся лишь при ее назначении с раннего (2-мес.) возраста.

Следует подчеркнуть, что эпидемиологические данные и результаты клинических испытаний различных антиоксидантов в качестве средств, снижающих заболеваемость, не представили убедительных данных об их эффективности [301]. За исключением витамина Е и, возможно, витамина С, которые уменьшают перекисное окисление липидов, в отношении всех других антиоксидантов нет убедительных доказательств их защитного эффекта у человека. Так из данных литературы можно судить о том, что многие геропротекторы помимо положительного влияния на организм, обладают и выраженными побочными эффектами. Такими, например, как усиление канцерогенеза в толстой кишке (α -токоферол (витамин Е)), увеличение частоты развития аденом островков поджелудочной железы (бета-каротин и ретинол), увеличение концентрации холестерина и усиление его отложение в аорте (селен), ускорение метаболизма в костях (гормон роста), индукция опухоли печени (дегидроэпиандростерон (ДГЭА)) и другими.

Таким образом, результаты использования антиоксидантов с целью торможения процессов старения и стимуляции омоложения противоречивы и не однозначны [302,303].

С одной стороны, имеющиеся экспериментальные данные указывают на то, что антиоксиданты могут увеличивать продолжительность жизни, могут оказывать и положительное влияние на течение различных возрастных дегенеративных заболеваний, что позволяет прогнозировать вероятность использования антиоксидантов с целью увеличения продолжительности и повышение качества жизни человека. С другой стороны, в настоящее время нет достаточных клинических данных обосновывающих рекомендации по систематическому и длительному рекомендации антиоксидантов в геронтологии.

Антиоксиданты, увеличивают среднюю ПЖ, а на максимальную ПЖ практически не влияют [304,305]. Большинство авторов сейчас сходятся на том, что благоприятный эффект антиоксидантов связан с тем, что они предотвращают развитие некоторых возрастзависимых заболеваний и тем самым улучшают качество жизни, но не замедляют процесс старения как таковой [306]. Существует и некая возможность негативного влияния больших доз антиоксидантов или слишком длительного применения. Так, осуществленные недавно широкомасштабные исследования позволили выявить, что применение антиоксидантов (особенно бета-каротина и витамина Е) может быть опасным для здоровья. Так, мета-анализ данных 68 исследований, включающих в совокупности более 232 000 человек, осуществленный группой исследователей под руководством G. Bjelakovic, в 2005 г. [307], показал, что употребление бета-каротина, а также витаминов А и Е ассоциируется с увеличением смертности от всех причин. Согласно данному исследованию, долговременное потребление витамина А приводит к увеличению смертности на 16%, бета-каротина—на 7% и витамина Е—на 4%. Именно эти данные не позволяют однозначно говорить о

существенном геропротекторном потенциале по крайней мере существующих и наиболее распространенных антиоксидантов.

Тем не менее, диеты с высоким содержанием фруктов и овощей, т.е. антиоксидантобогатые диеты могут быть рекомендованы для повседневного использования.

Существует огромное количество литературы о благотворном влиянии растительных экстрактов на процессы торможения развития возраст-ассоциированных заболеваний. Вероятно, имеет положительное профилактическое значение использование традиционных полифитокомпонентных составов, оказывающих антиоксидантное действие. Так сообщается об успешном завершении клинических исследований полифитового препарата приготовленного по традиционным индийским рецептам [308]. Конечными точками в данном исследовании были 5-летняя выживаемость, заболеваемость общая, сердечно-сосудистая и онкологическая.

Исследования на грызунах вносят большой вклад в растущий объем фактических данных, свидетельствующих о положительных результатах использования фруктов и растительных полифенолов. Например, долгосрочные (8 месяцев) эксперименты на крысах, которых кормили клубничным экстрактом (9,5 г/кг массы тела), экстрактом шпината (6,4 г/кг массы тела), или витамином Е (500 МЕ/кг массы тела) свидетельствуют отсрочке наступления типичных возрастных изменений нейронов и когнитивных нарушений [309]. Дальнейшие исследования показали, что ещё 8-недельная добавка в диету крыс шпината (9,1 г/кг массы тела), клубники (14,8 г/кг массы тела), или черники в виде экстрактов (18,6 г/кг массы тела) приводит к улучшению возрастных когнитивных нарушений, но только черничный экстракт дает улучшение двигательных функций [310]. В исследовании с использованием мышей имеющих модель болезни Альцгеймера (APP/PSEN1 трансгенных мышей), было установлено, что добавки с антиоксидантами из черники (20 г/кг массы тела) с 4-х до 12-месячного возраста нормализовали дефицит пространственной памяти у таких животных [311]. Утверждается, однако, что влияние экстракта черники на мышей с моделью болезни Альцгеймера проявлялось не только благодаря антиоксидантным свойствам экстракта, но также в силу присутствия других соединений, повышающих уровень клеточной сигнализации и взаимосвязи нейронов (повышенная пластичность мозга) у этих животных [312]. Аналогичные результаты были также получены у 19-месячных крыс Fischer, получавших в течение 8 недель 2% клубничную диету [384]. Что еще более важно, это то, что несколько полифенольных соединений, содержащихся в чернике способны проникать через гематоэнцефалический барьер у крыс. Эти молекулы по данным масс-спектрометрии локализовались в ряде регионов мозга, в том числе в области гиппокампа. Накопление полифенольных соединений в мозге крыс вероятно связано с интенсификацией познавательной деятельности [313]. Последние работы на мышках показали, что краткосрочные добавки (7 дней) 60 мг/кг экстракта дикой черники в диету имеют своим результатом расширение памяти и способности к познавательной деятельности, которая была связана не только с присутствием антиоксидантов в головном мозге, но и с ингибированием активности ацетилхолинэстеразы [314]. Другое исследование показало, что положительный эффект от черники на пространственную память вызывается, по крайней мере частично, путем прямого воздействия на пластичность гиппокампа за счет увеличения нейрогенеза [315].

Похожие на благоприятное действие черники эффекты присущи и виноградному соку: высокие антиоксидантные и противовоспалительные свойства, способность оказывать позитивный дозозависимый эффект на когнитивные и двигательные функции старых крыс-самцов [316]. В данном исследовании улучшение когнитивных функций наблюдалось при применении 10% виноградного сока, как источника жидкости, повышение характеристик двигательной активности у старых крыс было получено при использовании 50% концентрата виноградного сока. Авторы данного исследования делают вывод, что улучшение характеристик двигательной активности требует большого количества полифенолов. Тем

не менее, их результаты показывают, что, в дополнение к известным благоприятным эффектам полифенолов при раке и болезнях сердца, полифенолы, содержащиеся в пищевых продуктах могут быть полезными в торможении процесса старения нейронов и предотвращении преждевременных старческих двигательных стереотипов.

4.8 МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ

Особое положение в ряду потенциальных геропротекторов-антиоксидантов занимает так называемый митохондриальный антиоксидант В.П. Скулачева. Ряд исследователей полагают, что программа старения приводит к угасанию физиологических функций организма за счет действия токсических производных O_2 (активных форм кислорода, АФК), которые образуются в митохондриях, внутриклеточных органеллах, служащих основными потребителями O_2 в клетке. Поэтому антиоксиданты, адресованные в митохондрии, могут быть ингибиторами программы старения, использование антиоксидантов, способных целенаправленно проникать внутрь митохондрий, аккумулироваться там и снижать уровень свободнорадикальных процессов может быть новым этапом разработки геропротекторов. Ранее было показано, что применение липофильных катионов для транспортировки биоактивных молекул внутрь митохондрий значительно увеличивает их эффективность [317]. Так, *MitQ* (10-(6'-убихинолил) децилтрифенилфосфоний) уже в микромолярных концентрациях селективно блокирует окислительные повреждения митохондрий и предотвращает апоптоз, индуцируемый пероксидом [390]. Однако разница между анти- и прооксидантной концентрациями *MitQ* невелика [318]. Для снижения риска прооксидативной активности было предложено использовать пластохинон вместо убихинона [319]. Синтезированное соединение получил название *SkQ1* (6'-пластохинонил) децилтрифенилфосфоний и состоит из пластохинона (антиоксидантная часть), проникающего катиона и деканового или пентанового линкера [320].

Рабочая гипотеза заключалась в том, что такие положительно заряженные соединения будут специфически накапливаться в 2 нм слое внутренней митохондриальной мембраны, т.к. данные органеллы являются единственным отрицательно заряженным отсеком живой клетки. В этом случае, катионная часть молекулы *SkQ* может служить транспортером антиоксидантов, что и было подтверждено в экспериментах с комплексными соединениями, например алколоидом берберинем [321].

В экспериментах В.П. Скулачева с использованием плоской бислоистой фосфолипидной мембраны отобрали производные *SkQ* с наиболее высокой проникающей способностью, а именно 10-(6'-пластохинонил) децилтрифенилфосфоний (*SkQ₁*), 10-(6'-пластохинонил) децилпроаминам 19 (*SkQR₁*), и 10-(6'-метилпластохинонил)-децилтрифенилфосфоний (*SkQ₃*). Анти- и прооксидантные свойства отобранных соединений, а также 10-(6'-убихинонил) децилтрифенилфосфония (*MitoQ*) были проверены в водных растворах, на мицеллах, липосомах, изолированных митохондриях и клеточных культурах и организмах. Эксперименты с митохондриями показали, что микромолярные концентрации исследуемых соединений оказывают прооксидантный эффект, однако более низкие (наномолярные) концентрации проявляют антиоксидантную активность, которая падает в ряду $SkQ_1 = SkQR_1 > SkQ_3 > MitoQ$ [322,323]. Было показано, что *SkQ₁* способен восстанавливать дыхательную цепь митохондрий, т.е. данное соединение является возобновляемым антиоксидантом. В условиях окислительного стресса *SkQ₁* специфически предотвращал окисление митохондриального кардиолипина. В клеточных культурах *SkQR₁* (флуоресцентное производное *SkQ*) окрашивал исключительно митохондрии. Чрезвычайно низкие концентрации *SkQ₁* и *SkQR₁* блокировали апоптоз клеток HeLa и человеческих фибробластов, вызванный действием H_2O_2 . Более высокие концентрации *SkQ* требовались для

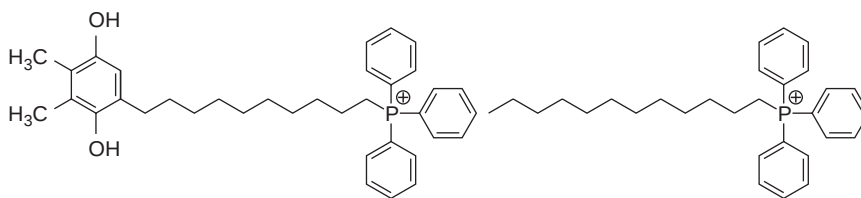


Рисунок 4–10. Формулы SkQ1 (слева) и C12TPP (справа)

защиты клеток от некроза, вызванного АФК [324]. Была продемонстрирована и высокая антимутагенная активность SkQ1 [325].

Эксперименты с грибами *Podospora*, рачками *Ceriodaphnia affinis*, дрозофилами, рыбой *Nothobranchius fuzzeri* и мышами показали, что SkQ1 удлинит медианную продолжительность жизни организмов [326].

Результаты, полученные М.Н. Iurova и соавт. [327] свидетельствуют о том, что у аутбредных мышей SHR препарат SkQ1 во всех исследованных дозах (от 0,5 до 2500 нмоль/кг массы в сутки) замедлял старение репродуктивной системы и проявление внешних признаков старения, снижал двигательную активность и выносливость, не оказывал значительного влияния на канцерогенез, увеличивал среднюю продолжительность жизни и снижал смертность от неопухоловой патологии.

В то же время у инбредных мышей 129/Sv SkQ1 снижал двигательную активность, не оказывал значительного влияния на биомаркеры старения, показатели продолжительности жизни, канцерогенеза и смертности от неопухоловых патологий.

У высококорактовой линии короткоживущих трансгенных мышей *HER-2/neu* также не выявлено эффекта исследованных доз SkQ₁ на параметры биологического возраста, продолжительности жизни и частоту развития аденокарцином молочной железы.

В экспериментах на аутбредных мышах SkQ₁ замедляет возрастную инволюцию тимуса и фолликул селезенки, где образуются соответственно Т- и В-лимфоциты—ключевые компоненты иммунной защиты организма [328].

На модели паркинсонизма выявлен отчетливый положительный эффект митохондриального антиоксиданта Скулачева [329].

Показано, что SkQ₁ оказывает терапевтическое действие на уже развившуюся ретинопатию, в особенности, на врожденную дисплазию сетчатки и катаракту. С помощью капель, содержащих 250 нМ SkQ₁, было восстановлено зрение 67 из 89 животных (собаки, кошки, лошади), ослепших вследствие ретинопатии. Капли SkQ₁ предотвращали потерю зрения кроликов в модели экспериментального увеита и возвращали зрение уже ослепшим от увеита животным. Благоприятный эффект тех же капель проявлялся и в модели экспериментальной глаукомы. Кроме того, предварительное введение крысам SkQ₁ резко уменьшало аритмию изолированных сердец, вызванную ишемией или H₂O₂. SkQ₁ значительно снижал область повреждения при инфаркте миокарда или инсульте, а также предотвращал гибель животных при ишемии почки. В р53–/– мышях SkQ₁ в дозе 5 нмоль/кг в день снижал уровень АФК в селезенке и ингибировал появление лимфом в той же степени, что и традиционный антиоксидант N-ацетилцистеин, добавленный в миллион раз более высокой концентрации [330]. Группой исследователей [331] было показано, что SkQ₁ и C12TPP (аналог SkQ, но без пластохинона) могут работать как нанопереносчики анионов жирных кислот через модельные и природные мембраны. В этом случае они катализируют циркуляцию жирных кислот в митохондриях, что приводит к мягкому разобщению процессов дыхания и запасаения энергии, снижению мембранного потенциала и, как следствие, уменьшению продукции митохондриями

АФК [332,333,334]. Это может имитировать ситуацию ограничения калорийности питания—эффект CR.

Таким образом, можно утверждать, что соединения группы *SkQ* являются многообещающим средством для лечения старения, а также возраст-зависимых патологий.

4.9 ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА

Янтарная кислота (бутандиовая кислота, этан-1,2-дикарбоновая кислота) $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ —двухосновная предельная карбоновая кислота. Бесцветные кристаллы, растворимые в воде и спирте. Содержится в небольших количествах во многих растениях, янтаре. В настоящее время внимание исследователей привлекают препараты на основе янтарной кислоты. Янтарная кислота, её соли и эфиры—сукцинаты, являются универсальным внутриклеточным метаболитом.

Основной фармакологический эффект янтарной кислоты обусловлен её способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в митохондриях, а также увеличивать внутриклеточный фонд макроэргических соединений [335,336]. О значении янтарной кислоты указывают также данные о снижении при старении в тканях активности сукцинатдегидрогеназы [338]. Это приводит к уменьшению окисления янтарной кислоты, что существенно отражается на митохондриальной энергетике в пожилом возрасте. Воздействия, активирующие систему образования и использования янтарной кислоты, обладающей антиоксидантными свойствами, могут особенно эффективно повышать функциональные возможности организма. Так, например, скормливание янтарнокислого натрия крысам с 20-месячного возраста в течение 1,5 лет (300 мг/кг курсами по 10 дней с 1-месячными перерывами) приводило к увеличению средней (на 6,2%, $p < 0,05$) и максимальной (на 12,3%) продолжительности их жизни. При этом в 2 раза снижалась частота развития спонтанных опухолей и в 1,7 раза—их множественность. Исследование влияния длительного введения янтарной кислоты, начатого с 3,5-месячного возраста, на продолжительность жизни и частоту спонтанных опухолей у самок мышей линии C3H/Sn показало, что янтарная кислота не влияла на среднюю продолжительность жизни мышей, но на 30,5% увеличивала ее максимальную величину. При этом в 2 раза снижалась частота развития спонтанных опухолей и в 1,7 раза—их множественность [339].

Предполагается, что янтарная кислота, входящая в состав БАД Neuronol (Noogam) вместе с мелатонином и эпителином может быть ответственна за снижение канцерогенеза у мышей CBA, SHR, HER-2/neu и SAM. Дихолиновая соль янтарной кислоты на всех моделях болезни Альцгеймера у крыс за 7 дней интраперитонеального введения улучшала когнитивные функции и это улучшение сохранялось на протяжении двух недель после лечения [340].

Экспериментальные результаты явились основанием для исследования возможности применения янтарной кислоты у людей пожилого возраста с ускоренным старением.

В клиническом исследовании О. В. Коркушко и соавт. [341] практически здоровые пожилые люди в возрасте от 60 до 74 лет (30 человек) с признаками ускоренного старения дыхательной системы были разделены на две группы: основную (14 чел.) и контрольную (14 чел.). Основная группа получала янтарную кислоту ежедневно в течение 10 дней, по 0,5 г 3 раза в день. Обследуемые люди контрольной группы (12 чел.) получали плацебо. Применение янтарной кислоты приводит к уменьшению накопления лактата в крови при гипоксической нагрузке, повышению переносимости и устойчивости к гипоксии у людей пожилого возраста с ускоренным старением дыхательной системы. Курсовое применение янтарной кислоты у пожилых людей приводит к снижению накоплению лактата в крови при гипоксической нагрузке.

4.10 НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Снижению с возрастом уровня и обмена катехоламинов в головном мозге (главным образом, в гипоталамусе) и нарушение их соотношения с другими биогенными аминами, в частности, с серотонином, придают ключевое значение в механизмах, определяющих возрастные изменения в нейроэндокринной системе, и, в конечном счёте, старение организма [342]. Достижимое с помощью фармакологических средств или электролитического разрушения снижение содержания катехоламинов в гипоталамусе уменьшало продолжительность жизни животных и увеличивало частоту развития новообразований [343], тогда как введение крысам нейростимулятора пентилентетразола уменьшало морфологические изменения в головном мозге, наступающие при старении [344].

Добавление к корму предшественника катехоламинов дигидроксифенилаланин (ДОФА) в больших дозах (500 мг/кг) увеличивало длительность репродуктивного периода и продолжительность жизни мышей [345]. Авторы не приводят данных о частоте опухолей у контрольных и подопытных мышей. Ежедневное введение ДОФА в дозе 60–90 мг/кг мышам-самкам СЗН не влияло существенно на среднюю продолжительность их жизни, но на 5,5 мес. увеличило максимальную ее длительность. При этом существенно уменьшалась множественность возникновения опухолей молочной железы и увеличивался их латентный период.

Добавление в корм тирама (дисульфида тетраметилтиурама), угнетающего активность дофамин- β -дегидрогеназы и других микросомальных монооксигеназ, снижало частоту развития спонтанных лейкозов, опухолей гипофиза и щитовидной железы, но не влияло на продолжительность жизни животных. Близкий к тираму нейротропный препарат дисульфидрам, также ингибирующий активность дофамин- β -оксидазы, в опытах на крысах снизил частоту спонтанных опухолей гипофиза у самцов и самок и опухолей молочной железы у самок [346].

При содержании крыс на рационе, дефицитной по триптофану, приводящем к снижению содержания серотонина в мозге, наблюдалось замедление процесса старения репродуктивной системы и организма в целом, а также снижалась частота развития спонтанных опухолей [347,348]. Введение мышам линии СЗН противосудорожного препарата дифенина (дифенилгидантоина), увеличивающего в ц.н.с. уровень биогенных аминов, прежде всего, дофамина, на 25% увеличивало среднюю продолжительность жизни животных и в 2,3 раза снижало частоту развития у них опухолей. Дифенин не влиял на продолжительность жизни и общую частоту спонтанных опухолей у самок крыс, однако снижал частоту развития злокачественных новообразований, замедлял старение репродуктивной системы и продлевал циклическую эстральную функцию [349].

В механизме ингибирующего влияния ДОФА и дифенина на развитие опухолей молочной железы у мышей и крыс первостепенное значение имеет их угнетающее влияние на секрецию пролактина, играющую важную роль в патогенезе опухолей этой локализации. Дифенин ингибирует секрецию инсулина и глюкокортикоидов [350,351]. Вопрос о возможности применения дифенина в качестве геропротекторного средства сложен, так как данные по канцерогенности противоречивы [352].

Имеются данные о том, что применение известного ингибитора моноаминоксидазы депренила увеличивает продолжительность жизни мышей, крыс и собак [353,354,355] и увеличивает её у больных болезнью Паркинсона [356]. Полагают, что депренил также увеличивает активность антиокислительных ферментов, в частности, СОД и каталазы в мозге, что может играть важную роль в его геропротекторном эффекте [357]. Имеются данные, что депренил тормозит развитие спонтанных и индуцированных опухолей у животных [358].

Таким образом, несмотря на ограниченное число имеющихся данных, исследования геропротекторного и противоопухолевого эффекта воздействий, модифицирующих уровень биогенных аминов в головном мозге, представляется весьма перспективным.

Основанием для исследования геропротекторной активности дифенина, дофамина и депренила послужила их способность стимулировать дофаминергические системы головного мозга, которые играют, как отмечалось, особую роль в старении млекопитающих. Механизм действия дифенина на эти системы неясен и, скорее всего, не является прямым. Дофамин является источником синтеза катехоламинов. Депренил ингибирует моноаминоксидазу В и, стало быть, инактивацию катехоламинов. Сообщение об увеличении продолжительности жизни мышей с помощью дофамина или дифенина содержится лишь в одной публикации, и еще в одной сообщается о наличии такой активности у дофамина. Оба исследования выполнены относительно давно и, несмотря на положительные результаты, никакого продолжения за 30 лет не имели [359]. Только в случае депренила несколько независимых исследовательских групп регулярно получают свидетельства того, что он может увеличивать продолжительность жизни. Наиболее воспроизводимые результаты наблюдаются, если введение депренила крысам начинать со середины жизни (примерно с 18 месяцев). У старых крыс при введении депренила улучшается иммунитет, память и способность к обучению, а у самок восстанавливаются эстральные циклы. Максимальная продолжительность жизни возрастает примерно на 2 месяца [360]. Депренил увеличивает также продолжительность жизни старых собак [361].

В качестве геропротекторов условно можно считать и препараты, способные улучшать когнитивную деятельность мозга, которые применяются в основном для лечения деменции и других заболеваний.

Единственное на сегодняшний день лекарственное средство с доказанной эффективностью у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями, неэффективной памятью и ранней стадией болезни Альцгеймера—Цитиколин (Citicoline—цитидин 5'-дифосфохолин) [362,363].

При этом некоторые из имеющихся в продаже лекарств также проходят проверку или уже используются (но без доказанной эффективности) для улучшения работоспособности здоровых людей (например, у пожилых людей, для борьбы с сонливостью у специалистов, работающих в ночную смену, или для повышения оперативности действий лётчиков в условиях стресса). Так, используют модафинил—бензигидрилсульфин-лацетамид, который является одним из новых стимулирующих препаратов, разработанных в Lafon Laboratories во Франции. Модафинил принадлежит к числу лекарств, известных как евгерики, созданных для повышения внимания [364]. Armodafinil (Nuvigil®), Cephalon Inc., Frazer, PA, США), изомер модафинила активнее модафинила у пожилых людей при нарколепсии, сниженной памяти и снижении умственной активности [365].

Кроме того, есть данные, что и ацетил-L-карнитин у крыс повышает способности к обучению и стимулирует процесс запоминания [366].

Ампакины—новый класс ноотропных препаратов, способствующих мозговой активности для увеличения внимания, бдительности, повышения обучаемости и улучшения памяти [367], также пытаются использовать в геронтологии. Ампакины получили название от ионотропного глутаматного AMPA-рецептора нейронов, с которым они сильно взаимодействуют. В свою очередь, AMPA-рецептор был назван по селективно связывающейся с ним альфа-аминометилизоксазолпропионовой кислоте (AMPA).

В целом же, необходимость использования психотропных лекарственных у пациентов пожилого возраста в целях омоложения в настоящее время одобряется многими исследователями и врачами [368,369].

4.11 ГОРМОН РОСТА И ДРУГИЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Возможность поддержания активной и качественной жизни как можно более длительный срок имеет решающее значение для здорового долголетия. Гормонами, отвечающими за

биологические проявления, связанные со старением, считаются гормон роста, инсулиноподобный фактора роста-1 (IGF-1), мелатонин, дегидроэпиандростерон (DHEA), половые гормоны и гормоны щитовидной железы. Гормонально зависимые изменения, связанные с возрастом—это висцеральное ожирение, мышечная слабость, остеопороз, недержание мочи, потеря когнитивного функционирования, депрессии, а также сексуальная дисфункция. В настоящее время как мужчины, так и женщины живут последнюю треть жизни с эндокринной недостаточностью. Заместительная гормональная терапия призвана устранить эндокринную недостаточность и, следовательно, препятствовать проявлению или задерживать развитие хотя бы некоторых процессов старения [370].

Заместительная гормональная терапия с использованием тестостерона или гормона роста используются уже много лет. Первый опыт применения тестостерона при дефиците этого гормона у взрослых мужчин датируется 1940 годом, начиная с 1985 года, используется рекомбинантный гормон. Оба гормона используют как заместительную терапию при естественном старении гормональной системы человека.

4.11.1 Гормон роста

Потенциальные выгоды использования гормона роста у здоровых пожилого возраста сводятся к вероятности улучшения мышечной силы [371,372], качества жизни [373], улучшению липидного профиля и сердечной деятельности [374,375]. В одном из первых исследований Rudman et al. показали, что под влиянием терапии гормоном роста уровень IGF-I у людей старше 60 лет соответствовал таковому у молодых двадцатилетних людей. Это привело к снижению жира в организме на 14.2% в сочетании с увеличением мышечной массы тела на 8,8% [376]. Назначение гормона роста в течение шести месяцев также обеспечивало увеличение в сыворотке крови мужчин и женщин старше 65 лет до уровня молодых людей [377].

В то время как некоторые исследования продемонстрировали рост мышечной массы тела при терапии гормоном роста, совершенствование мышечной массы и мышечной силы в любом случае не превышали того, что могло быть достигнуто с помощью упражнений [378].

Paradakis и соавт. показали, что назначение гормона роста пожилым мужчинам в возрасте 70 лет и старше на шесть месяцев приводит к весьма скромному увеличению мышечной массы тела. Однако, это идет не параллельно с увеличением силы в верхних и нижних конечностях [379]. Отсутствие явного анаболического действия гормона роста в отношении ликвидации физической слабости у стариков можно объяснять либо недостаточной дозой гормона или ограниченным сроком терапии.

Побочные эффекты терапии гормоном роста включают в зависимости от полученной дозы задержку натрия и жидкости в организме, сопровождающиеся клинически значимыми отеками, гипертонией, синдромом запястного канала и повышением глюкозы в крови натощак. Эти эффекты являются дозозависимыми. Использование гормона роста в долгосрочной перспективе теоретически может привести к увеличению риска канцерогенеза. Однако, однозначных данных по поводу связи увеличенного риска канцерогенеза и приема гормона роста пока нет [380] и безопасность GH в группе пожилых пациентов, таким образом, остаётся неясной.

Хорошо известно снижение мышечной массы тела и увеличение накопления жира с возрастом. В определённой мере это обусловлено возрастным снижением продукции гормона роста, заметное уже после 3-й декады жизни [381]. Снижение секреции гормона роста сопровождается снижением уровня продуцируемого печенью инсулин-подобного ростового фактора IGF-I. Показано, что пересадка крысам опухоли гипофиза GH3, продуцирующей гормон роста, замедляет у них старение тимуса [382]. Эти наблюдения послужили основанием для предположения, что возрастные изменения в организме в значительной мере обусловлены снижением продукции гормона роста, возмещение которой назначением

экзогенного гормона роста будет замедлять процесс старения. Рекombинатный гормон роста человека вводили в течение 6 месяцев группе пациентов в возрасте от 61 до 81 года (0,03 мг/кг 3 раза в неделю внутримышечно). Уровень IGF-I в крови у них составлял в среднем 350 ед/л по сравнению с 500–1500 ед/л у здоровых молодых людей. После курса такой терапии было отмечено повышение уровня IGF-I в крови, увеличение мышечной массы и уменьшение отложений жира в теле [383]. Кратковременное введение старым мужчинам рекомбинантного гормона роста в дозе 0,1 мг/кг в день сопровождалось увеличением окисления жиров, задержкой азота и увеличением синтеза белка. Заместительная терапия гормоном роста положительным образом влияла на метаболизм костной ткани [384]. Однако имеются наблюдения, что применение гормона роста может ускорять метаболизм в костях и сопровождаться развитием синдрома карпального туннеля и гинекомастией [385].

Несмотря на энтузиазм специалистов, применяющих гормон роста в клинической практике, следует с большой осторожностью подходить к его использованию. Известно, что гипопизэктомия замедляет некоторые проявления старения, особенно в соединительной ткани, и при заместительной терапии кортизоном существенно увеличивает продолжительность жизни животных [386]. Длительное введение крысам гормона роста приводило к существенному увеличению частоты развития у них новообразований [387]. В ряде опытов с трансгенными животными, экспрессирующими гены, определяющими гиперпродукцию гормона роста человека или животных, убедительно показано укорочение продолжительности их жизни и высокую частоту развития новообразований [388,389]. Значимость клинического использования препаратов гормона роста в терапии антистарения в целом оценивается положительно, но нежелательные эффекты лекарственной терапии препятствуют широкому внедрению данной технологии.

4.11.2 Гормоны щитовидной железы

Неонатальное введение самцам крыс тироксина индуцирует у них после достижения половой зрелости умеренно выраженный гипотиреоз, что сопровождается увеличением средней продолжительности жизни на 4 мес. У самок этот эффект был менее выражен [390]. Авторы не сообщают о частоте спонтанных опухолей у контрольных и подопытных животных. Однако, учитывая, что у получавших тироксин крыс снижался уровень тиреоидных гормонов и повышался пролактин в крови, можно предполагать возможное повышение частоты опухолей некоторых локализаций, прежде всего молочной железы.

4.11.3 Гормоны коры надпочечников

Кортикостероиды. Относительно уровня концентрации глюкокортикоидов в процессе старения существуют противоречивые данные. Так, известно, что их продукция возрастает при замедлении старения вызванного ограничением калорийности питания [391]. С другой стороны, усиление стимуляции коры надпочечников (вероятно, из-за ослабления катехоламинергических механизмов ее регуляции) происходит при старении [392].

Есть сообщение, что введение преднизолона фосфата мышам короткоживущей линии с повышенной предрасположенностью к аутоиммунным реакциям вызывало существенную задержку роста и увеличивало продолжительность жизни с 1 года до 2 лет [393]. Однако в опытах с долгоживущими линиями мышей или с мышами без предрасположенности к аутоиммунным реакциям DBA/2J сколько-нибудь выраженного влияния преднизолона фосфата на среднюю продолжительность жизни не установлено [394,395]. Частота развития спонтанных опухолей у подопытных мышей также не изменялась. По-видимому, пролонгирующий жизнь эффект преднизолона лишь у короткоживущих мышей можно

объяснить его ингибирующим влиянием на аутоиммунные процессы, приводящие к преждевременной гибели животных.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА, DHEA). В последние годы интерес исследователей привлекает ДГЭА—естественный метаболит надпочечников, обладающий рядом важных биологических свойств. Дегидроэпиандростерон-сульфат—это основной стероид (C19), секретируемый корой надпочечников (95%) и яичками (5%). Дегидроэпиандростерон (ДЭА) и его сульфатная форма—дегидроэпиандростерона сульфат (ДЭА-С) являются слабыми андрогенами. Дегидроэпиандростерона сульфат имеет высокую концентрацию в крови в 300 раз превышающую концентрацию дегидроэпиандростерона, длительный период полураспада и высокую стабильность, что позволяет использовать его в качестве маркера андрогенной активности надпочечников [396]. Содержание дегидроэпиандростерона сульфата в организме значительно выше, чем других стероидных гормонов, в том числе глюкокортикоидов, далее при их максимальной концентрации в условиях стресса. Дегидроэпиандростерона сульфат имеет многочисленные биологические эффекты: превращается в периферических тканях в тестостерон или эстрогены [397,398], участвует в иммунном ответе [399], проявляет свойства нейростероида, влияет на состояние миокарда [400].

Показано, что его продукция с возрастом уменьшается, а плазменные концентрации дегидроэпиандростерона снижаются до 80% в возрасте от 25 до 75 лет [401,402], что послужило поводом к широкому изучению его геропротекторной активности.

В условиях эксперимента было установлено, что ДГЭА угнетает синтез ДНК и образование супероксидов в тканях организма, снижает массу тела, обладает антиатерогенным, антидиабетическим и антиаутоиммунным действием [403]. Добавление ДГЭА в корм мышам предотвращало образование аутоантител к двунитевой ДНК и увеличивало выживаемость мышей линии NZB [404], предотвращало развитие возрастной протеинурии и хронического нефроза у крыс и мышей линии C57BL/6 и увеличивало продолжительность их жизни [405]. ДГЭА угнетал развитие спонтанных аденокарцином молочной железы у мышей линии СЗН, а так же канцерогенез в коже, легких, толстой кишке, щитовидной железе и печени, индуцируемый различными агентами. Однако в некоторых случаях ДГЭА может в одних тканях тормозить, а в других—стимулировать неопластический процесс, индуцируемый дигидроксиди-п-пропилнитрозамином у крыс [406].

ДГЭА, подобно другим пролифераторам пероксисом, индуцирует у крыс гепатомегалию, гиперпластические узелки и гепатоцеллюлярные карциномы [407]. Механизм, которым ДГЭА индуцирует опухоли печени, не ясен. Предполагается, что его канцерогенность может быть опосредована окислительным стрессом.

Существует общее согласие в том, что использование DHEA может оказывать благотворное влияние на настроение и самочувствие человека при надпочечниковой недостаточности [408,409], при депрессии [410]. Есть предположение что этот вид терапии может иметь какую-то пользу при болезни Паркинсона, а также о том, что DHEA-терапия может улучшить когнитивные функции у пожилых людей [411]. Кроме того, низкий уровень DHEA/S, как считается, играют роль в развитии болезни Альцгеймера [412] и это также подтверждает гипотезу, что DHEA/S может улучшить когнитивные функции в пожилом возрасте. Пока, однако, клинические исследования DHEA/S не смогли предоставить убедительные доказательства в поддержку этой гипотезы. Нет исследований влияния заместительной терапии DHEA у здоровых пожилых людей, нет доказательств, что этот вид улучшает память [413,414], есть даже наблюдения, демонстрирующие негативное влияние на память при DHEA-терапии [415] и отсутствие пользы при лечении болезни Альцгеймера [416]. Таким образом, хотя в эксперименте дегидроэпиандростерон влияет на многочисленные процессы в мозге, в том числе на выживаемость нейронов и нейрогенез в ходе старения, Lazaridis и соавт. [417] предоставили доказательства того, что DHEA действует в качестве нейротрофического фактора с анти-апоптотическим эффектом. Но в

соответствии с имеющимися клиническими данными по K.G. Sorwell и H.F. Urbanski [418] целесообразность использования с целью коррекции когнитивных нарушений у пожилых пока под вопросом.

Многие исследования уже показали, что DHEA имеет значительные иммуномодулирующие функции, описан иммуностимулирующий эффект и анти-глюкокортикоидный эффект [419,420].

В клиническом исследовании обнаружено, что 6 месячная заместительная терапия по 50 мг DHEA в сравнении с плацебо один раз в сутки улучшает толерантность к глюкозе, снижает в плазме уровень триглицеридов и воспалительных цитокинов IL6 и TNF α [421].

Рандомизированное, плацебо контролируемое испытание показало, что DHEA при пероральном приеме (в виде пищевых добавок) не оказывает влияние на прирост мышечной массы, силы и уровень тестостерона [422]. Однако, систематический обзор, посвященный оценке влияния дегидроэпиандростерона на физическую работоспособность пожилых людей нашел, что только одно исследование из 155 показало улучшение суммарного балла при измерении физических характеристик, остальные сообщили об отсутствии различий между DHEA и контролем для каждой конечной точки [423].

Пока нет определенности в вопросе относительно использования DHEA терапии у женщин в постменопаузный период: то ли это можно использовать в качестве anti-aging-терапии или может быть в качестве альтернативой терапии для лечения женщин, страдающих синдромом дефицита андрогенов [424].

При назначении ДГЭА постменопаузальным женщинам было отмечено существенное повышение активности лимфоцитов-натуральных киллеров [425]. Введение ДГЭА в течение 6 месяцев 30 пациентам в возрасте от 40 до 70 лет в ежедневной дозе 50 мг уже через 2 недели привело к повышению уровня ДГЭА в крови до уровня молодых людей. При этом, увеличивался и уровень инсулин-подобного фактора роста-1 (IGF-I). Две трети пациентов отметили значительное улучшение физического и психологического самочувствия [426].

Однако, анализ клинических исследований, проведенный Goel и Cappola [427] позволяет утверждать, что на основании имеющихся к сегодняшнему дню данных, нет оснований для рекомендаций перорального приёма добавок DHEA здоровым женщинам в постменопаузе.

4.11.4 Половые гормоны и контрацептивы

Тестостерон. Известно, что сывороточный уровень тестостерона снижается постепенно и параллельно увеличению возраста мужчин. Многие проявления, связанные с возрастом у мужчин, в том числе и атрофия мышц, слабость, остеопороз, снижение сексуальной функции и увеличение массы жира похожи на изменения, связанные с недостаточностью тестостерона у молодых мужчин [427,428]. Это сходство позволяет предположить, что компенсация снижения уровня тестостерона может предотвратить или нейтрализовать последствия старения [429].

У здоровых пожилых мужчин с исходно низко-нормальным уровнем тестостерона в крови заместительная терапия тестостероном приводит к увеличению мышечной массы тела и снижению жировой массы [430]. Увеличение мышечной массы тела и уменьшение массы жира при применении тестостерона у пожилых мужчин сопоставимо с эффектами, которые наблюдали при использовании тестостерона у молодых мужчин с гипогонадизмом [431]. В большинстве исследований констатируется, что увеличение мышечной массы не сопровождается увеличением силы мышц или функциональной подвижности. Между тем, мышечная сила является ключевым фактором в поддержании качества жизни у пожилых людей [432,433].

В самом большом на сегодняшний день рандомизированном исследовании с двойным слепым контролем использование тестостерона (160 мг внутрь) в течение 6 месяцев у мужчин старшего возраста с исходно низким уровнем концентрации тестостерона не оказывало влияния на когнитивные функции, не влияло на плотность костной ткани, но способствовало увеличению мышечной массы тела (увеличение мышечной массы не сопровождалось увеличением мышечной силы или функциональной подвижности), одновременно чувствительность рецепторов к инсулину увеличилась, при этом никакого отрицательного влияния на параметры и функцию предстательной железы не найдено [434].

Мета-анализ [435] клинических исследований, проведенных на здоровых пожилых мужчинах с низким уровнем тестостерона или клиническими признаками гипогонадизма при использовании тестостерона выявляет эффект умеренного увеличения мышечной силы, наряду с увеличением мышечной массы.

Под влиянием заместительной терапии тестостероном здоровых мужчин с исходно сниженным уровнем тестостерона плазмы уменьшение массы жира сопровождается снижением концентрации глюкозы в плазме и увеличением резистентности к инсулину. Исследования по применению тестостерона у мужчин с диабетом второго типа или с ожирением также выявили снижение концентрации глюкозы в крови, уменьшение плазменного уровня инсулина и гликозилированного гемоглобина но увеличение чувствительности к инсулину [436,437].

Уменьшение массы жира также сопровождалось снижением общего холестерина, в основном из-за снижения холестерина ЛПВП. Введение экзогенного тестостерона повышает активность печеночных липаз и ферментов, участвующих в катаболизме липопротеинов [438]. Данные о возможности снижения уровня липопротеинов высокой плотности носят противоречивый характер. Два мета-анализа показали разные результаты, в одном из них внутримышечное введение тестостерона мужчинам с гипогонадизмом привело к небольшому, дозо-зависимому снижению общего холестерина, липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности [439], а другой мета-анализ показывает, что только общий уровень холестерина снижался после применения тестостерона (перорально, внутримышечно, или трансдермально) у мужчин с нормальным или сниженным уровнем эндогенного тестостерона [440]. А воздействие на ЛПВП отсутствовало при внутримышечном введении и было минимальным при пероральном или трансдермальном введении. Это может отражать наличие более высокого компенсаторного сывороточного уровня эстрадиола, достигающегося при внутримышечной инъекции тестостерона, и противодействующего воздействию тестостерона на активность липаз.

Внутримышечное введение тестостерона у мужчин с гипогонадизмом умеренно повышали плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника после 12–36 месяцев лечения, но не меняло плотность костной ткани шейки бедра [441], не удалось показать и снижение риска переломов при терапии тестостероном [442].

Эпидемиологические исследования выявляют положительную связь между уровнем тестостерона и когнитивными нарушениями [443,444], между уровнем тестостерона и заболеваемость болезнью Альцгеймера [445,446]. Однако, тестостерон, судя по результатам клинических исследований, не влияет на когнитивные функции [447,448].

Большинство исследований по оценке качества жизни при использовании терапии тестостероном не дают оснований говорить о повышении качества жизни при использовании тестостерона [450].

Есть серьезные опасения, что мужчины получающие гормональную терапию тестостероном приобретают и дополнительные риски для здоровья вследствие нежелательных эффектов такой терапии. Известные неблагоприятные эффекты андрогенов включают гинекомастию, периферические отеки, увеличение гематокрита. Однако, наиболее важным является риск развития и/или прогрессирования заболевания предстательной железы, таких как доброкачественная гиперплазия предстательной железы и рак предстательной

железы. Результаты работ Rhoden и соавт. [451] и Marks и соавт. [452] не обнаружили увеличения проблем с простатой, но несколько сообщений других авторов сообщают об увеличении риска рака предстательной железы [453,454]. Использование тестостерона у мужчин с гипогонадизм приводит к увеличению уровня ПСА в среднем до 0,30 нг/Мл у молодых мужчин и до 0,43 нг/Мл у пожилых пациентов [455].

Суммируя эти результаты можно говорить о том, что использование тестостерона для заместительной у пожилых мужчин с нормальным или низко-нормальным уровнем тестостерона без клинических признаков гипогонадизма. Однако, использование тестостерона для заместительной терапии может быть оправданным у пожилых мужчин с выраженным снижением уровня тестостерона независимо от наличия симптомов и у людей с небольшим снижением эндогенного тестостерона, имеющих симптомы гипогонадизма.

Пока доказательств благотворного влияния тестостерона на здоровье пожилых людей недостаточно, не известен оптимальной целевой уровень сывороточного тестостерона, который должен быть достигнут в процессе заместительной терапии, чтобы минимизировать риски и иметь наибольшую пользу.

Эстрогены. За последние полвека сформировалось убеждение на основе экспериментальных исследований, что заместительная терапия эстрогенами в период менопаузы могла бы предотвратить многие проявления старения, в том числе остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, снижение сексуальной и когнитивные функций.

Эта парадигма вначале привела к повсеместному использованию заместительной гормональной терапии после менопаузы. Практика использования эстрогенов в качестве геропротекторов реализована в полной мере в American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M), где практикуется система био-идентичной гормонотерапии—bio-identical hormone replacement therapy (BHRT) в течение более чем 20 лет.

Выгоды для женщин такой терапии могут включать следующее по K.D. Reed, J. Drusko и L. Boothby [456,457,458]:

- снижение риска остеопороза и восстановление прочности костей;
- уменьшение сухости влагалища;
- поддержание мышечной массы и мышечной силы;
- снижение риска рака матки и рака молочной железы;
- снижение риска развития депрессии;
- улучшение сна;
- улучшение настроения, концентрации и памяти;
- повышение либидо.

Однако после недавней публикации результатов Women's Health Initiative (WHI) study, этот энтузиазм сильно уменьшился, появились иные клинические рекомендации. Было установлено, что при заместительной эстрогенотерапии растёт риск рака молочной железы, эмболии лёгких, инсульта и, возможно, ишемической болезни сердца [460,461].

Хотя последние крупные клинические исследования демонстрируют, пагубное влияние на здоровье женщин заместительной гормональной эстрогенотерапии в постменопаузе, но одновременно они же повышают интерес к использованию пищевых продуктов и экстрактов растений, содержащих фитоэстрогены в качестве безопасной альтернативы лечения симптомов когнитивных нарушений, связанных с возрастом и нейродегенеративных заболеваний [462].

Теоретически фитоэстрогены должны иметь многие из типичных эстрогенных эффектов, при этом вероятно снижение риска нежелательных эффектов. Многочисленные *in vitro* и *in vivo* исследования показывают потенциал нейропротекторного действия фитоэстрогенов на мозг в различных условиях, начиная от старения до нейродегенеративных заболеваний

и ишемии головного мозга. Хотя вопросы оптимальных доз, сроков применения и безопасности остаётся дальнейшие клинические исследования этих соединений для мозга считаются оправданными [463].

4.12 МЕЛАТОНИН И ПЕПТИДЫ ЭПИФИЗА

Эпифиз (шишковидная железа) обладает многообразным влиянием на нейроэндокринную систему, углеводный, липидный и солевой обмена, оказывает иммуномодулирующий эффект. Все больше сведений накапливается и о его роли как основного ритмоводителя функций организма. Свет угнетает продукцию и секрецию индольного гормона эпифиза мелатонина и поэтому его максимальный уровень в эпифизе и крови у человека и животных многих видов наблюдается в ночные часы, а минимальный—в утренние и днем. При старении функция эпифиза снижается, что проявляется прежде всего нарушением ритма секреции мелатонина и снижением уровня его секреции.

Известно, что снижение уровня концентрации мелатонина в крови наблюдается в процессе старения, что связывают с наличием и функционированием «биологических часов». После 60 лет разница в концентрации мелатонина «день/ночь, ранее достигающая 80%, практически исчезает [464,465]. Уменьшение уровня мелатонина, считают предрасполагающим фактором в развитии нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, например [466].

Конечно, принципиально не решён ещё вопрос о том, что изменения в ритме мелатонина являются причиной или следствием процесса старения организма человека [467]. Но, предполагают, что вследствие наличия у мелатонина высокой антиоксидативной активности эта субстанция может быть средством замедления старения или средством противодействия развитию возраст-зависимых заболеваний [468], таких, как болезни Альцгеймера или Паркинсона [469], поскольку нейропротективный эффект мелатонина описан убедительно [470].

Если судить по обзору Bubenik и Konturek [471], мелатонин-заместительная терапия в настоящее время стала обыденностью и практикуется многими людьми по всему миру. Экспериментальных исследований мелатонина в качестве субстанции anti-aging therapy также достаточно много. В некоторых исследованиях показано, что при добавлении мелатонина в питьевую воду значительно увеличивало продолжительность жизни самцов крыс и уровень тестостерона в их крови [472]. В исследованиях группы Pierpaoli в Швейцарии трансплантация шишковидной железы от молодых мышей старым животным приводила к увеличению продолжительность их жизни на 42%. И, наоборот, имплантация шишковидной железы старых крыс молодым сокращала на 29% продолжительность их жизни [473,474]. Длительное назначение мелатонина на ночь не только увеличивало продолжительность жизни мышей, но и улучшили их уровень иммунокомпетентности, сопровождающееся увеличением удельного веса их тимуса, надпочечников и яичек, повышением концентрации в крови тестостерона и гормонов щитовидной железы [475,476]. В другом исследовании инъекции мелатонина восстанавливали иммунные функции у животных с иммунодепрессией и у старых крыс [477]. Мелатонин также предотвращал иммуносупрессивное влияние стресса у мышей [478].

Вероятность торможения апоптоза при использовании мелатонина подтверждена для клеток слизистой желудка и для клеток нейроглии при моделировании болезни Альцгеймера [479].

Исследователи в России установили, что экстракт из шишковидной железы называемый эпителином увеличивал продолжительность жизни мышей и крысы до 30–40% и тормозил развитие спонтанных опухолей. В другом исследовании, назначение мелатонина не только приводило к увеличению продолжительности жизни мышей, но и уменьшило

канцерогенез в толстой кишке, молочной железе и матке [480,481]. Введение мелатонина с питьевой водой крысам среднего возраста, имитировало колебания ночной и дневной концентраций мелатонина, присущее молодым животным, приводило к уменьшению внутрибрюшного жира. Что интересно, никаких изменений в уровне гормонов и поведении животных не наблюдались, когда мелатонин применяли у молодых крыс [482]. Связь эффекта ограничения калорийности питания (caloric restriction) и эффектов мелатонина демонстрируют некоторые исследования [483].

С позиций сводно-радикальной теории старения использование мелатонина также может обосновано. Мелатонин является одним из наиболее эффективных антиоксидантов эффективность в связывании высокотоксичных гидроксильных радикалов [484] и в несколько раз более высокая чем у витамина Е [485]. Возможность антиоксидантного эффекта на уровне митохондрий гипотетически может дать эффект геропротектора [486].

При использовании мелатонина у животных с моделью болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона [487,488] уменьшается уровень бета-амилоида частично или полностью предотвращается гибель клеток. В клиническом исследовании Brusco и соавторов [489] мелатонин назначали одному из двух монозиготных близнецов-братьев. После трех лет ежедневного приема мелатонина значительно меньше симптомов болезни Альцгеймера найдено у этого близнеца по сравнению с близнецом, не принимавшем мелатонин. БАДы с мелатонином были признаны эффективными при умеренных когнитивных нарушениях предшествующих деменции [490].

Однако, не все результаты исследований столь однозначны. Так Анисимов и соавторы сообщили, что мелатонин увеличивает одновременно и продолжительность жизни и распространенность опухолей у самок мышей [491,492]. Видимо, поэтому авторы предупреждают об осторожности в применении мелатонина в качестве геропротектора.

В настоящее время появились убедительные данные о том, что многие физиологические функции эпифиза связаны с продуцируемыми в нем пептидами [493]. Показано, что пептидный препарат эпифиза эпиталамин восстанавливал у старых самок крыс регулярные эстральные циклы и чувствительность их гипоталамических половых центров к эстрогенам—механизм, которому придаётся ведущая роль в возрастном выключении репродуктивной функции. Эпиталамин как-будто увеличивал длительность репродуктивного периода и на 25%—среднюю продолжительность жизни крыс. У части старых самок крыс препарат восстанавливал способность к деторождению. Эпиталамин угнетал перекисное окисление липидов, увеличивал активность СОД и каталазы в тканях, улучшал их чувствительность к инсулину, снижал порог чувствительности гипоталамуса к торможению глюкокортикоидами, замедлял возрастное снижение иммунных функций у животных и увеличивал продукцию вилочковой железой ее гормонов. На мышах двух линий было отмечено увеличение почти на треть средней продолжительности их жизни. В этих опытах введение препарата начинали в возрасте расцвета организма, прежде всего, его репродуктивной и иммунной функций—в 3–3,5-месячном возрасте, что соответствует примерно 25–30 годам человека. На мышах и крысах были проведены опыты, в которых препарат начинали вводить в возрасте, предшествующем выключению репродуктивной функции. Оказалось, что и в этом случае эпиталамин существенно увеличивал продолжительность жизни животных. Следует подчеркнуть, что во всех упомянутых опытах применение эпиталамина наряду с увеличением продолжительности жизни сопровождалось уменьшением частоты развития опухолей [494,495]. Эпиталамин эффективно замедлял старение не только крыс и мышей, но и плодовых мушек [496]. Весьма перспективны результаты применения эпиталамина в клинической практике для профилактики преждевременного старения и развития возрастной патологии у человека [497,498]. Применение синтетического тетрапептида эпифиза эпиталона, также обладающего геропротекторным и антиоксидантным эффектом [499] открывает новые перспективы широкого применения пептидов.

4.13 ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Согласно представлениям иммунологических теорий старения, развивающаяся с возрастом дисфункция иммунитета определяет возрастное снижение сопротивляемости к инфекции и создаёт предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний и рака [500,501]. На основании этой теории идёт поиск средств коррекции функции иммунной системы при старении организма.

В настоящее время установлено, что противоопухолевое лекарственное средство леналидамид—Lenalidomide, аналог талидомида оказывает стимулирующее действие в отношении Т-клеток как здоровых молодых людей (в возрасте 21–40 лет), так и старых людей ($\geq$ возраст 65 лет). В концентрации от 0,03 μM до 1 μM леналидамид повышал синтез ИЛ-2 и ИФН- γ при стимуляции Т-клеток молодых людей 17 раз и в 3 раза, соответственно, а в концентрации 0,3 μM и 1 μM подавлял синтез ИЛ-17. Та же концентрация леналидамида у пожилых людей приводила к увеличению концентрации ИЛ-2 и ИФН- γ до 120 раз и 6 раз, соответственно без подавления ИЛ-17. Леналидамид подавлял апоптоз, индуцированных Т-клеток, полученных от пожилых пациентов. Восстановление Т-клеточного звена иммунитета низкими дозами леналидамида может иметь значение в коррекции иммунного ответа у пожилых людей [503].

Продолжаются исследования возможности использования рекомбинантных цитокинов для коррекции баланса цитокинов стареющего организма. Так стимуляция продукции ИЛ-2, IFN-gamma (Th1 type) и ИЛ-4 (Th2 type) культивируемыми клетками селезенки под влиянием рекомбинантных цитокинов предположительно может иметь значение в анти-старении [504].

Ингибиторы и активаторы протеасом также используются в скрининговых работах по поиску геропротекторов. Так, благотворное влияние oleuropein активатора протеасом на старение человеческих фибробластов подтверждает, что активаторы протеасом могут иметь потенциал anti-aging агентов [505].

О перспективности использования иммуномодуляторов в качестве геропротекторов свидетельствует также результаты эксперимента, в котором показано, что у аллофенных (генетически химерных) мышей C57BL/6J—A/J, исходные линии которых различаются по продолжительности жизни, изозимному составу глюкозофосфат изомеразы и H2 гаплотипу лимфоцитов (как маркеров), общая продолжительность жизни была прямо пропорциональна проценту лимфоцитов в периферической крови от долго живущих предков [506].

Как правило, воздействия, угнетающие иммунитет, способствуют возникновению опухолей и укорачивают жизнь животных [507]. Тимэктомия мышей линии C57BL/6j в 14-недельном возрасте существенно уменьшала продолжительность их жизни [508]. Однако у мышей некоторых линий, в частности AKR, тимэктомия или спленэктомия, выполненные сразу после рождения или в инфантильном возрасте, снижали частоту спонтанных лейкозов и продлевали жизнь. У крыс неонатальная тимэктомия не приводила к увеличению продолжительности жизни или частоты спонтанных опухолей [509].

Введение генетически карликовым мышам, отличающимся малой продолжительностью жизни, гипопитуитаризмом и гипотрофией тимуса, тимоцитов или клеток костного мозга от «нормальных» сингенных мышей не увеличивало продолжительность их жизни [510]. Однако инъекции гормона роста увеличивали ее с 5 до 12–14 мес. У мышей с геном карликовости. Авторы полагают, что именно гормоны, определяя функциональное состояние тимуса и лимфоцитов, контролируют процесс старения. По их мнению, поддержание функции тимуса на оптимальном уровне с помощью гуморальных факторов и лимфоцитов может увеличивать продолжительность жизни животных.

Влияние инъекций суспензии сингенной ткани тимуса молодых животных на продолжительность жизни старых мышей оказалось непостоянным [511]. Пересадка тимуса

аутоиммунным мышам линии NZB/W увеличивала продолжительность их жизни по крайней мере на 1 мес. [512]. Введение мышам линии NZB Т-лимфоцитов также слабо увеличивало продолжительность жизни [513]. У мышей линии AKR повторные пересадки тимуса 4-недельных мышей 8-недельным или 6-месячным сингенным мышам не влияли на продолжительность их жизни. Когда 8-недельным мышам пересаживали тимусы от 6-месячных доноров смертность их возрастала. Сингенная пересадка тимуса каждые 2 мес. В течение года от новорожденных мышей, начатая с 2-месячного возраста, мышам линий C57BL/6 и BDF1 увеличивала среднюю, но не максимальную продолжительность жизни животных [514]. Если пересадки тимуса проводили в зрелом возрасте, то эффект оказывался слабее.

Имеются данные о влиянии ряда иммуностимуляторов на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей, таких как левамизол, БЦЖ, бестатин. В опытах на мышах с высокой частотой спонтанных лейкозов длительное введение БЦЖ увеличивало продолжительность их жизни, однако, частота лейкозов при этом не изменялась. В других работах применение БЦЖ привело к снижению частоты спонтанных лейкозов и опухолей молочной железы, увеличению их латентного периода и продолжительности жизни мышей [516]. Левамизол, обладающий способностью восстанавливать иммунные функции у старых мышей, а также иммуностимулятор бестатин увеличивали продолжительность жизни гибридных мышей и снижали у них частоту развития спонтанных опухолей. Иммуномодификаторы азимексон и тафцин снижали частоту спонтанных опухолей у самок мышей линии C57BL/6 [517].

Обнаружение, выделение и синтез пептидных гормонов тимуса, стимулирующих и модулирующих иммунную функцию, открыли перспективы как в изучении механизмов иммунологического старения и разработке мер его замедления, так и в иммунотерапии опухолей. В последние годы было показано, что различные пептидные гормоны тимуса способны улучшить гуморальный и клеточный иммунитет у старых животных. Так было изучено влияние одного из полипептидных препаратов тимуса тималина на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей линии C3H/Sn. Было обнаружено, что препарат тимуса на 20% увеличивает среднюю продолжительность жизни мышей и на 2,5 мес. – максимальную ее продолжительность. Введение тималина значительно снижало относительную частоту возникновения новообразований. Наиболее существенно под влиянием тималина снизилась частота спонтанных опухолей молочной железы (в 2,6 раза) [518].

Синтетический диптид тимуса тимоген обладал отчетливым геропротекторным эффектом и при этом снижал частоту развития спонтанных опухолей у крыс [519]. Синтетический дипептид тимуса вилон (L-Lys-L-Glu) также оказывал геропротекторный эффект в опытах на мышах. Применение вилона повышало физическую активность и выносливость мышей, снижало температуру их тела, увеличивало продолжительность жизни животных и угнетало развитие у них спонтанных опухолей. Длительное введение вилона не оказало никакого неблагоприятного влияния на развитие животных. Полученные данные свидетельствуют о безопасности хронического применения вилона и позволяют рекомендовать его для применения в клинической практике в качестве геропротектора и средства предупреждения развития возрастной патологии [520].

Интересны также попытки апробации БАД так называемого «Трансфер фактора», производимого компанией «4 Life Research Co.», (США) и представляющий собою природный пептид, получаемый из молозива коров и позиционируемый в качестве иммуномодулятора и адаптогена [521].

Таким образом, хотя имеющихся данных о влиянии иммуномодуляторов на продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез относительно немного, эта проблема важна и необходимо продолжать исследования этого важного в теоретическом отношении вопроса.

4.14 ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ И ФАКТОРЫ

4.14.1 Противовоспалительные средства

Большое количество экспериментальных и клинических данных свидетельствуют о неизбежном развитии с возрастом хронических вялотекущих воспалительных процессов с аутоиммунным компонентом. Исследования процессов старения сосудистой системы указывают на увеличение уровня перекиси водорода в клетках эндотелия сонных артерий, что приводит к активации фактора транскрипции NF- κ B [522]. Как указывают авторы, NF- κ B является известным индуктором нескольких генов, контролирующих процесс воспаления. Ингибирование митохондриального производства перекиси водорода значительно ослабляет экспрессию генов воспаления и уменьшает мобилизацию моноцитов на модели воспаления у грызунов. Из подобных работ следует, что регулирование воспалительных процессов может оказать влияние на развитие возрастных болезней. Несколько исследований показали, что большие дозы аспирина могут косвенно препятствовать активации NF- κ B в клетках. Однако, это торможение не главный механизм, по которому аспирин ослабляет воспаление [523]. Недавно показано, что лечение мышей аспирином в течение 12 недель (58 мг/кг/сут) меняет атеросклеротический фенотип [524]. Кроме того, назначение аспирина ежедневно (30 мг/кг) в течение 8 недель мышам C57Bl/6 с моделью streptozotocin-индуцированного диабета дает восстановление способности к обучению и восстанавливает сниженную память [525]. Наконец, аспирин (200 мг/кг) способствуют апоптозу опухолевых клеток у мышей с раком прямой кишки [526].

По данным, полученным в Национальном Институте Старения (США) аспирин увеличивает продолжительность жизни гетерогенных самцов мышей, но не оказывает значительного влияния на самок, при начале лечения с 4-месячного возраста [527]. Следует указать, что если лечение было начато с 16–18 месячного возраста, аспирин не имел положительного влияния на продолжительность жизни [528]. Другие противовоспалительные препараты, например nitroflurbiprofen (также ингибитор циклооксигеназы) не влияют на продолжительность жизни генетически разнородных мышей [529].

4.14.2 Прокаин

В течение многих лет (более 50 лет) изучалось влияние на продолжительность жизни животных и человека прокаина (геровитала) [530]. В опытах на крысах было выявлено некоторое увеличение средней продолжительности жизни самцов, но не самок. Авторы указывают на уменьшение (недостовверное) частоты развития спонтанных опухолей у животных, получавших этот препарат. Механизм действия прокаина на продолжительность жизни остаётся неясным, однако представляют интерес данные о его слабом торможении активности монооксидазы в мозге [531]. Однако, систематический обзор Кохрановского сотрудничества [532], что токсические последствия применения прокаина у людей сильнее, чем доказательства в пользу вероятности предотвращения и/или лечения деменции и когнитивных нарушений. Риски превышают возможную выгоду.

4.14.3 Витамины

Существует также обзор Кохрановского сотрудничества относительно фолиевой кислоты и витамина B₁₂ [533]. Восемь рандомизированных контролируемых испытаний выполнены для определения возможности профилактики и лечения когнитивных нарушений у пожилых с

помощью фолиевой кислоты и витамина B_{12} . Установлено, что нет достаточных доказательств пользы от фолиевой кислоты, с или без витамина B_{12} в профилактике когнитивных нарушений или коррекции настроения у здоровых пожилых людей. Однако, в одном исследовании, куда входили здоровые пожилые люди с высоким уровнем гомоцистеина, прием 800 мкг/день фолиевой кислоты в течение трёх лет был связан со значительным улучшением памяти и скорости обработки новой информации. Четыре клинических исследования были проведены у людей с когнитивными нарушениями. В одном исследовании у пациентов с болезнью Альцгеймера под влиянием фолиевой кислоты в дозе 1 мг/сут общая реакция на ингибиторы холинэстеразы значительно улучшилась, также было и значительное улучшение в тестах оценки Повседневной Жизни и Социального Поведения гериатрических больных. Другие исследования с участием пациентов с когнитивными нарушениями, не показывают каких-либо улучшений когнитивных функций при приеме фолиевой кислоты, с или без витамина B_{12} . Вывод: нет убедительных доказательств, что фолиевая кислота с или без витамина B_{12} оказывает благотворное влияние на когнитивные функции у здоровых или больных пожилых людей.

Исследовательская группа Дартмутской медицинской школы (Dartmouth Medical School) под руководством Чарльза Бреннера (Charles Brenner) обнаружили, что недавно открытый витамин—никотинамид рибозид (NR, nicotinamide riboside)—натуральный компонент, найденный в молоке, активирует антивозрастной продукт гена Sir2 дрожжей. Здесь легко можно проследить связь между положительным действием ограничения калорийности питания и сиртуинами. Активность сиртуинов зависит от уровня НАД⁺, поэтому они могут рассматриваться как связующее звено между статусом клеточного метаболизма и адаптивным транскрипционным ответом. В свою очередь, уровень НАД⁺ повышается при ограничении калорийности питания. Никотинамид рибозид является предшественником в метаболических превращениях молекулы НАД⁺. Таким образом, никотинамид рибозид способен повышать уровень НАД⁺ в клетке без введения ограничений в питание, что приводит к активации сиртуинов [534,535].

4.14.4 Коэнзим Q (убихинон Q10)

Витаминоподобное соединение, синтезируется в печени, необходимо для образования энергии клеткой. По химической природе кофермент Q имеет сходство в строении молекулы с витаминами E и K и представляет собой 2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинон с изопреновой цепью в 6-м положении. Экспериментальные работы однозначно констатируют связь изменений функции коэнзима Q10 в качестве переносчика электронов в дыхательной цепи и в качестве антиоксиданта с процессом старения [536]. При кормлении мышей диетой, содержащей 0.68 мг/г (низкие дозы) или 2,6 мг/г (в высокие дозы) коэнзима Q10 начиная с 4 месячного возраста, до 7-, 15-и 25 месячного возраста. Для низких доз коэнзима Q10 не выявлено влияние на возраст-зависимое уменьшение мышечной силы, на способность к обучению и память, в то же время использование высоких доз приводит к увеличению спонтанной активности, замедлению возрастной потери остроты зрения, нарушений пространственной ориентации и памяти у старых мышей. В этих же экспериментах коэнзим Q10 не влиял на выживаемость мышей после 25 месячного возраста [537].

Применение коэнзима Q10, обладающего свойствами антиоксиданта, в качестве геропротектора не выявило его геропротекторного эффекта в физиологических условиях, однако он увеличивал выживаемость облученных мышей [538,539].

В условиях клиники достаточно оснований для апробации коэнзима Q10 в качестве дополнения к стандартной медикаментозной терапии при застойной сердечной недостаточности [540]; болезни Паркинсона [541], однако наибольшее количество доказательств целесообразности применения коэнзима Q10 для лечения возрастных изменений кожи [542].

Пищевые добавки, содержащие коэнзим Q10, играют важную роль не только в профилактике и лечении ряда заболеваний, но также и в защите от ускоренного старения, что результатом защиты от свободнорадикальных повреждений и воспаления [543]. Так, БАДы, содержащие витамины С и Е, коэнзим Q10, альфа-липоевую кислоту, хром, L-карнитин и кверцетин имеют значение при дополнительной терапии диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии, застойной сердечной недостаточности, возрастных ухудшений функций мозга и зрения и других возрастных проблем со здоровьем [544].

4.14.5 Ингибиторы биосинтеза белка

Имеются сведения об успешном использовании в качестве геропротекторов ингибиторов биосинтеза белка, в частности, оливомицина [545]. Оливомицин избирательно подавляет ДНК-зависимый синтез РНК, ингибируя РНК-полимеразную реакцию. Кроме того, оливомицин обладает свойствами комплексонов, связывая ионы некоторых металлов. Под влиянием препарата на 15,4% увеличивалась средняя и на 23%—максимальная продолжительность жизни крыс. При этом существенно снижалось содержание липидов в сыворотке крови и тканях организма, замедлялось, а иногда и устранялось наступление возрастных изменений ряда важных функциональных и структурных показателей. Авторы не приводят данных о влиянии оливомицина на возникновение спонтанных опухолей.

С другой стороны, стимуляция белкового обмена с помощью хронического внутрибрюшинного введения мышам СВА полиадениловой кислоты (поли (А)) также приводила к замедлению некоторых старческих проявлений [546]. Однако у мышей, получавших поли(А), несколько возросла смертность в зрелом возрасте, увеличивалась частота и сокращался латентный период развития гепатоцеллюлярных карцином и амилоидоза.

Леупептин, полученный из культуры различных штаммов *Actinomyses*, добавляли в рацион (0,1%) самцов и самок мышей, начиная с 3-недельного возраста в течение 480 дней. До конца наблюдения дожили 83% контрольных и 92% подопытных мышей. Однако частота спонтанных опухолей печени у самцов, получавших с кормом леупептин, была существенно большей, чем в контроле, тогда как частота опухолей легких под влиянием препарата не изменялась [547].

У крыс, подвергавшихся воздействию окиси трития в малой дозе, было отмечено увеличение средней продолжительности жизни (на 12,5%). Но при этом в 2,2 раза увеличилась частота развития злокачественных опухолей [548].

В работах, сообщающих об увеличении продолжительности жизни животных при применении стабилизаторов биомембран—диметиламиноэтанола и меклофеноксата, отсутствуют данные о влиянии этих препаратов на развитие спонтанных опухолей [549].

4.14.6 Ингибиторы перекрёстного связывания

Повышение с возрастом числа перекрёстных внутри- и межмолекулярных связей рассматривают как один из возможных механизмов старения, поскольку этот процесс сопровождается образованием дефектных макромолекул [550]. Повышение с возрастом перекрёстных связей доказано экспериментально пока лишь для внеклеточных белков—коллагена и эластина и, возможно, для хроматина [551]. Ограничение калорийности питания, увеличивающее продолжительность жизни животных, задерживает накопление сшивок коллагена [552]. Данные о способности латирогенов угнетать образование таких сшивок послужили основанием для рекомендации их в качестве геропротекторов. Введение латирогенного препарата β -аминопропионитрила с питьевой водой мышам существенно увеличило продолжительность их жизни [553]. Однако длительное введение

этого препарата крысам сопровождалось уменьшением массы тела и замедлением роста животных, существенно не изменяя среднюю продолжительность жизни [554]. У самцов (но не самок), получавших β -аминопропионитрил, отмечено некоторое снижение частоты доброкачественных опухолей. Предложение использовать хелатные агенты (комплексоны) в качестве геропротекторов основано на представлениях о важной роли переходных металлов в процессах перекрестного связывания [555]. Эти металлы, легко соединяющиеся с активными центрами многих макромолекул, в частности, ферментов, могут вступать в случайные координационные связи с образованием внутримолекулярных перекрестных связей и межмолекулярных сшивок. Воздействия, направленные на выведение металлов из указанных сшивок, могут препятствовать старению макромолекул. Длительное введение самкам крыс с кормом одного из наиболее широко применяемых комплексонов этилендиаминтетраацетата (ЭДТА), начатое с 320-го дня их жизни, увеличивало ее среднюю продолжительность [556]. У подопытных животных наряду со снижением частоты заболеваний инфекционно-воспалительного характера, увеличилась частота развития новообразований, главным образом злокачественных. Геропротекторный эффект ЭДТА существенно зависел, как отмечают авторы, от пола и возраста, в котором препарат начинали вводить крысам. Данные об увеличении продолжительности жизни при скормливании ЭДТА, начиная со зрелого возраста и полное отсутствие какого-либо его влияния на выживаемость, при введении ЭДТА и начиная с предстарческого периода, привело авторов к предположению, что этот агент задерживает некоторые возрастные изменения, но не действует на уже развившиеся изменения. При парентеральном введении ЭДТА не влиял или даже уменьшал продолжительность жизни крыс [557]. Другие хелатные агенты (унитиол, пеницилламин) не оказывали влияния на продолжительность жизни крыс [558]. Не выведение металлов из организма, а добавление их с кормом (например, в виде сернокислой меди) также увеличивало продолжительность жизни крыс и несколько снижало частоту развития у них спонтанных опухолей молочной железы [559].

4.14.7 Энтеросорбенты

Экспериментальные данные свидетельствуют об отчетливом увеличении средней продолжительности жизни и замедлении скорости старения крыс, которым с кормом давали углеродный энтеросорбент [560]. Авторы, однако, не сообщают о влиянии этого агента на развитие опухолей у животных. В наших опытах введение с кормом волокнистого угольного сорбента аквалена, отличающегося способностью эффективно связывать соли тяжелых металлов, канцерогенные полициклические ароматические углеводороды и нитрозосоединения, увеличивало выживаемость мышей и угнетало развитие у них спонтанных опухолей [561]. Принимая во внимание данные о снижающем риск развития рака действия пищевых волокон в диете, обладающих, в частности, свойствами энтеросорбентов, можно ожидать, что энтеросорбенты могут оказаться перспективным геропротекторным и антиканцерогенным средством.

4.14.8 Адаптогены

Адаптогены—фармакологическая группа препаратов природного или искусственного происхождения, способных повышать неспецифическую сопротивляемость организма к широкому спектру вредных воздействий физической, химической и биологической природы. К адаптогенам относят вещества, которые создают в организме состояние неспецифической сопротивляемости к неблагоприятным факторам внешней среды и оказывают антистрессорный эффект. Наиболее известные адаптогены:

- растительного происхождения: родиола розовая, женьшень, элеутерококк, аралия, астрагал, золототысячник, лимонник, облепиха, имбирь и др.;
- минерального происхождения: мумиё;
- животного происхождения (в том числе препараты продуктов жизнедеятельности животных): панты северного оленя (цыгапан, пантокрин), продукты жизнедеятельности пчёл (апилак и др.);
- синтетические (фенотропил, трекрезан).

Среди наиболее изученных адаптогенов следует, прежде всего, упомянуть препараты женьшеня и элеутерококка. Спектр их действия достаточно широк. Учитывая адаптогенные свойства женьшеня и элеутерококка и их способность защищать и активировать генетический аппарат клетки и влиять на нейроэндокринную систему, было высказано предположение, что эти препараты могут быть использованы в качестве геропротекторов.

При длительном введении самцам крыс экстрактов элеутерококка и женьшеня продолжительность жизни животных, оцененная по времени 50% гибели животных, увеличилась, соответственно, на 21,1 и 16,5% ($p < 0,05$). У мышей линии LACa экстракт корня женьшеня не увеличивал средней продолжительности жизни при введении с 8-й или 52-й недели жизни. Вместе с тем, как у самцов, так и у самок, получавших женьшень с 52-й недели жизни, увеличилась максимальная ее длительность соответственно на 12 и 14 недель по сравнению с контролем. Авторы не приводят данных о влиянии препаратов на развитие спонтанных опухолей [562].

А.Н. Стуков [563] исследовал влияние элеутерококка на возникновение спонтанного лейкоза у мышей линии AKR. Мыши подопытной группы, начиная с одномесячного возраста, ежедневно в течение 9 мес. Получали с питьевой водой жидкий экстракт элеутерококка. В подопытной группе спонтанный лейкоз развился в 57% случаев и в 73%—у контрольных животных. Введение с питьевой водой экстракта элеутерококка мышам линии СЗН/Не, начиная с 2-2,5-месячного возраста и до конца их жизни, не привело к изменению продолжительности жизни животных, частоты или латентного периода спонтанных новообразований молочной железы [564].

В последние годы на фармацевтическом рынке появилось много препаратов растительного происхождения с адаптогенным действием, которые предлагаются в качестве геропротекторов. Следует подчеркнуть, что имеющихся данных явно недостаточно для суждения как о влиянии адаптогенов на продолжительность жизни, так и на развитие спонтанных опухолей. Вместе с тем, заслуживают внимания данные о способности элеутерококка и женьшеня тормозить развитие перевиваемых и индуцированных химическими канцерогенами опухолей и ослаблять их способность к метастазированию, а также о прямом антиоксидантном эффекте элеутерококка [565].

4.15 ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЕРОПРОТЕКТОРАМ

Прежде всего, следует уточнить, что существуют разные подходы к оценке влияния на продолжительность жизни: учет средней продолжительности жизни всех особей (СПЖ), продолжительности жизни первых 10%, 50% и последних 10%, максимальной продолжительности жизни и т.д. При сравнении эффектов разных геропротекторов приходится опираться, прежде всего, на показатели СПЖ, так как эти данные представлены наиболее полно.

Вероятные эффекты геропротекторов по типу замедления старения представлены на рисунке ниже. (рис. 4–11)

Примечание: по оси абсцисс—возраст; по оси ординат—количество животных,%; сплошная линия—контроль; штриховая линия—применение геропротектора; t_{max} —максимальная продолжительность жизни, t_{50} —время полужизни.

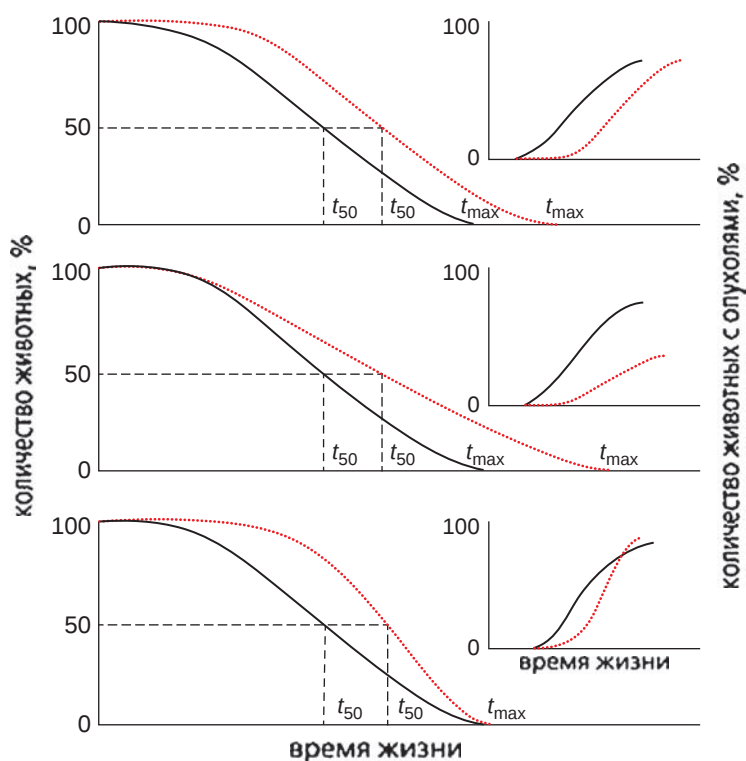


Рисунок 4–11. Влияние трех вероятных типов геропротекторов (цветные кривые) на продолжительность жизни животных и частоту спонтанных опухолей (на врезке) по Anisimov [566]

Как видно из рисунка (рис. 4–11), I—продолжительность жизни всех особей увеличивается, скорость старения не меняется, новообразования развиваются позднее, чем в контрольной группе, но с такой же частотой; II—скорость старения снижается, частота новообразований уменьшается; III—продолжительность жизни не меняется, а скорость старения и количество новообразований растёт.

До настоящего увеличить продолжительность жизни животных более, чем в полтора раза пока никому не удавалось. Зафиксированное максимальное увеличение СПЖ в эксперименте на мышах было получено с помощью антиоксиданта диметиламиноэтанола [567] и составило 49%, большинство геропротекторов дает прирост СПЖ 10–20%.

Вероятно, идеальный геропротектор должен полностью предотвращать повышение вероятности смерти с возрастом (кривая смертности должна при этом ложиться параллельно оси времени), чего пока не отмечено ни в одном эксперименте.

Возможность продления жизни в эксперименте была продемонстрирована для многих геропротекторов, включая антиоксиданты, адаптогены, нейротропные препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, глюкокортикоиды, дегидроэпиандростерон, половые гормоны, гормон роста, мелатонин, препараты эпифиза, ингибиторы биосинтеза белка, антидиабетические средства, тимические гормоны, иммуномодуляторы и энтеросорбенты, а также миметики супероксиддисмутазы и каталазы. Многие натуральные пищевые добавки и синтетические препараты, особенно некоторые антиоксиданты, витамины и гормоны, стали в последние годы предметом активной коммерческой эксплуатации, несмотря на отсутствие серьезных научных доказательств их эффективности. И это может быть достаточно опасно, поскольку чрезмерное потребление антиоксидантов и гормонов может приводить к разбалансировке

деликатных механизмов гомеостатического контроля. По мнению многих авторов, на сегодня нет ни одного химического геропротектора, позитивный эффект которого был бы неоспоримо доказан (из чего, впрочем, не следует, что их не может быть в принципе) [568,569,570]. Среди причин, не позволивших до сих пор разработать «истинные» геропротекторы,—отсутствие средств, предоставляющих возможность надёжно идентифицировать их в эксперименте.

Исторически единственным критерием, позволяющим судить об эффективности геропротекторов, является увеличение с их помощью продолжительности жизни (ПЖ) экспериментальных животных. Известно, что продление жизни было неоднократно выявлено при использовании таких препаратов, относить которые к геропротекторам нет никаких оснований,—ДДТ, радиоактивная пыль и т.д. Причиной подобных эффектов принято считать гормезис—позитивное влияние малых доз определённых субстанций или воздействий, которые в больших дозах имеют негативное влияние на организм [571]. Гормезис неоднократно был продемонстрирован при добавлении в корм разных экспериментальных растений и животных таких веществ, как гербициды, пестициды, инсектициды, углеводороды, этанол, растворители и т.д. [572]. В последние годы активно обсуждается возможность использования горметического эффекта в геронтологии [573,574,575].

Обычно предполагается, что способность геропротекторов продлевать жизнь связана с их специфическим действием на механизмы, определяющие темп старения. Альтернативным объяснением подобных эффектов может быть индукция у организмов, перенёсших стресс, горметического адаптивного ответа.

Примечательно, что многие современные авторы относят продление жизни при помощи Caloric restriction (наиболее эффективного на сегодняшний день способа геропротекторного воздействия) к сфере горметических эффектов [576,577]. Кривая «доза–эффект» при использовании геропротекторов U-образная форма кривой «доза–эффект» (от ухудшения здоровья при недостаточном уровне до оптимального функционирования при потреблении в умеренных количествах и до токсических эффектов при избыточном) обнаружена для многих жизненно важных микроэлементов [578]. Достаточно подробно этот эффект описан для наиболее исследуемых геропротекторов—ресвератрола и рапамицина. Подобная же форма кривой «доза–эффект» неоднократно была отмечена для антиоксидантов. Например, при добавлении в корм *D. Melanogaster*, дефицитным по гену супероксиддисмутазы, препарата Euk-8 (миметика супероксиддисмутазы) в дозах 0,1 mM и 1 mM средняя ПЖ самок достоверно увеличивалась в сравнении с контролем, а в дозе 10 mM—существенно снижалась [579]. В эпидемиологических исследованиях U-образная зависимость между уровнем потребления витамина C и смертностью от инсульта была обнаружена при обследовании 34 492 постменопаузальных женщин [580].

Принимая во внимание результаты подобных исследований, можно предположить, что действие геропротекторов может быть как специфическим, связанным с прямым или опосредованным воздействием на механизмы старения и отражённым в реакции биомаркеров процессов старения, так и неспецифическим, объяснимым горметическими эффектами, когда эти препараты применяют в дозах, находящихся в зоне гормезисного ответа для данных субстанций.

Однако вполне вероятно, что применение воздействий, нормализующих возрастные гормонально-метаболические и иммунологические изменения и тем самым замедляющие реализацию генетической программы старения (уменьшающих темп, скорость старения, а не отодвигающих его начало), окажет наиболее значительный геропротекторный и предупреждающий развитие опухолей эффект. Среди таких воздействий наиболее перспективными представляются имитаторы ограничения калорийности питания—ресвератрол, рапамицин, антидиабетические бигуаниды, а также вероятно и препараты эпифиза и мелатонин. Факторы, препятствующие иницирующему действию повреждающих агентов (антиоксиданты, антимуtagens, энтеросорбенты) могут служить важным дополнительным средством профилактики новообразований и преждевременного старения в условиях повышенного

риска влияния на организм неблагоприятных условий внешней среды. Некоторые из этих препаратов уже успешно используются в современной медицине, однако дальнейшие исследования будут способствовать увеличению их эффективности и могут открыть принципиально новые возможности такого использования. Разумеется, фундаментальные проекты такого уровня требуют развития молекулярно-биологических, биохимических и биофизических методов и временных и финансовых затрат.

Таким образом, приходится констатировать, что несмотря на значительные технологические достижения в области генетики и лекарственного скрининга, процесс открытия новых фармакотерапевтических технологий антистарения идёт медленно. К настоящему времени исследование основ биологии старения достигло точки, когда антивозрастные технологии, выявленные в результате экспериментов с моделью организмами, начинают исследоваться на человеке. Ресвератрол и рапамицин, два соединения, нацеленные на продление жизни и способные имитировать некоторые аспекты ограничения калорий, представляют собой первые шаги таких технологий в клинике. Оба соединения способны замедлять старение дрожжей, беспозвоночных и увеличивать продолжительность жизни грызунов. Кроме того, оба соединения также демонстрируют впечатляющие эффекты на моделях возрастных заболеваний у грызунов. В настоящее время идут клинические испытания ресвератрола в качестве препарата для лечения рака, а рапамицин уже одобрен для использования в клинике в этом качестве. Мы согласны с мнением М. Каеберлейн [581], что результаты исследования именно этих соединений вселяет большие надежды на создание первых препаратов для терапии ряда возрастных заболеваний и, главное,—на возможность модуляции молекулярных механизмов старения человека. Таким образом, в целом существующие данные позволяют считать наиболее перспективными геропротекторами имитаторы ограничения калорийности питания (CR), особенно ресвератрол, рапамицин, метформин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anisimov V.N. Life span extension and cancer risk: myths and reality. *Exp Gerontol.* 2001;36: 1101–1136.
2. Melov S., Ravenscroft J., Malik S. et al. Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science.* 2000;289:1567–1569.
3. Blagosklonny M.V. An anti-aging drug today: from senescence-promoting genes to anti-aging pill. *Drug Discov Today.* 2007; 12(5–6):218–224.
4. Olshansky S.J., Hayflick L., Carnes B.A. No truth to the fountain of youth. *Sci Amer.* 2002;286:92–95.
5. Spindler S.R. Caloric restriction, longevity and the search for authentic anti-aging drugs. In: Kinney B, Carraway J, eds. *Anti-aging Therapy for Plastic Surgery.* St. Louis: MO: Quality Medical Publishing Inc; 2003:63–72.
6. Neafsey P.J. Longevity hormesis. A review. *Mech Aging Dev.* 1990;51:1–31.
7. Mattson M.P. Hormesis and disease resistance: activation of cellular stress response pathways. *Hum Exp Toxicol.* 2008;27:155–162.
8. Cook R., Calabrese E. The importance of hormesis to public health. *Environm Hlth Perspect.* 2006;114:1631–1635.
9. Le Bourg E., Rattan S.I.S. Hormesis and aging: what's the deal? In: Le Bourg E, Rattan SIS, eds. *Mild Stress and Healthy Aging.* Netherlands: Springer; 2008:1–4.
10. Gems D., Partridge L. Stress-response hormesis and aging: that which does not kill us makes us stronger. *Cell Metab.* 2008;3:200–203; Rattan SIS. Hormetic interventions in aging. *J Pharmacol Toxicol.* 2008;3:27–40.
11. Mattson M.P. Hormesis and disease resistance: activation of cellular stress response pathways. *Hum Exp Toxicol.* 2008;27:155–162.
12. Vaiserman A.M. Irradiation and hormesis. In: Le Bourg E, Rattan SIS, eds. *Mild Stress and Healthy Aging: Applying Hormesis in Aging Research and Interventions.* Dordrecht, Netherlands: Springer; 2008:21–41.
13. Cook R., Calabrese E. The importance of hormesis to public health. *Environm Hlth Perspect.* 2006;114:1631–1635.
14. Minois N. Longevity and aging: beneficial effects of exposure to mild stress. *Biogerontology.* 2000;1:15–29.
15. Neafsey P.J. Longevity hormesis. A review. *Mech Aging Dev.* 1990;51:1–31.
16. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк. *Успехи геронтол.* 2000;4:33–40.
17. Aliste A.J., Del Mastro N.L. Ascorbic acid as radiation protector on polysaccharides used in food industry. *Colloid Surface Physicochem Eng Aspect.* 2004;249:131–133.
18. Barger J.L., Walford R.L., Weindruch R. The retardation of aging by caloric restriction: its significance in the transgenic era. *Exp Gerontol.* 2003;38:1343–1351.

19. Roth G.S., Ingram D.K., Lane M.A. Caloric restriction in primates and relevance to humans. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 928:305–315.
20. Liao C.Y., Rikke B.A., Johnson T.E., Diaz V., Nelson J.F. Genetic variation in themurine lifespan response to dietary restriction: from life extension to life shortening. *Aging Cell.* 2010;9:92–95.
21. Colman R.J., Anderson R.M., Johnson S.C. et. al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 2009;325:201–204.
22. Katewa S.D., Kapahi P. Dietary restriction and aging, 2009. *Aging Cell.* 2010;9(2):105–112.
23. Weindruch R., Walford R.L. The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1988.
24. Weiss E.P., Racette S.B., Villareal D.T. et al. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:1033–1042.
25. Lefevre M., Redman L.M., Heilbronn L.K. et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis.* 2009; 203:206–213.
26. Roth G.S., Ingram D.K., Lane M.A. Caloric restriction in primates and relevance to humans. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 928:305–315.
27. Shin-ichiro Imai. Is Sirt1 a miracle bullet for longevity? *Aging Cell.* 2007;6:735–737.
28. Borradaile N.M., Pickering J.G. NAD(+), sirtuins, and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2009;15(1):110–117.
29. Wenzel U. Nutrition, sirtuins and aging. *Genes Nutr.* 2006; 1(2):85–93.
30. Frye R.A. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 273:793–798.
31. Kaerberlein M., McVey M., Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev.* 1999; 2570–2580.
32. Tissenbaum H.A., Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature.* 2001; 410:227–230.
33. Imai S., Armstrong C.M., Kaerberlein M., Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature.* 2000; 403:795–800.
34. Wang Y., Tissenbaum H.A. Overlapping and distinct functions for a *Caenorhabditis elegans* SIR2 and DAF-16/FOXO. *Mech Ageing Dev.* 2006; 127:48–56.
35. Kaerberlein M., Steffen K.K., Hu D., et al. Comment on «HST2 mediates SIR2-independent life-span extension by calorie restriction *Science.* 2006;312(5778):131
36. Chen D., Steele A.D., Lindquist S., Guarente L. Increase in activity during calorie restriction requires Sirt1. *Science.* 2005; 310:1641.
37. Haigis M.C., Guarente L.P. Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes Dev.* 2006; 20:2913–2921.
38. Jin L., Galonek H., Israelian K. et al. Biochemical characterization, localization, and tissue distribution of the longer form of mouse SIRT3. *Protein Sci.* 2009; 18(3):514–525.
39. Kim E-J., Um S-J. SIRT1: roles in aging and cancer. *BMB reports.* 2008;41(11): 751–756.
40. Picard F., Kurtev M., Chung N. et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature.* 2004; 429:771–776.
41. Bordone L., Guarente L. Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005; 6:298–305.
42. Araki T., Sasaki Y., Milbrandt J. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science.* 2004; 305:1010–1013.
43. Anekonda T.S., Reddy P.H. Neuronal protection by sirtuins in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2006; 96:305–313.
44. Pillai J.B., Isbatan A., Imai S., Gupta M.P. Poly (ADP-ribose) polymerase-1-dependent cardiac myocyte cell death during heart failure is mediated by NAD⁺ depletion and reduced Sir2alpha deacetylase activity. *J Biol Chem.* 2005; 280:43121–43130.
45. Ingram D.K. et al. Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Aging Cell.* 2006; 5:97–108.
46. Anderson R.M. et al. Nicotinamide and PNC1 govern lifespan extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature.* 2003; 423:181–185.
47. Dhahbi J.M., Mote P.L., Fahy G.M., Spindler S.R. Identification of potential caloric restriction mimetics by microarray profiling. *Physiol Genomics.* 2005; 23:343–350.
48. Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature.* 2003; 425:191–196.
49. Lamming D.W., Wood J.G., Sinclair D.A. Small molecules that regulate lifespan: evidence for xenohormesis. *Mol Microbiol.* 2004; (4):1003–9.
50. Wood J.G., Rogina B., Lavu S. et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature.* 2004; 430(7000):686–689.
51. Celotti E., Ferrarini R., Zironi R., Conte L.S. Resveratrol content of some wines obtained from dried Valpolicella grapes: Recioto and Amarone. *J Chromatogr A.* 1996; 730:47–52.

52. Wang H., Yang Y.J., Qian H.Y., Zhang Q., Xu H., Li J.J. Resveratrol in cardiovascular disease: what is known from current research? *Heart Fail Rev.* 2011 Jun 19. doi: 10.1007/s10741-011-9260-454.
53. Brown V., Patel K., Viskaduraki M. et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res.* 2010;70:doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-2364.
54. Santos A.C., Veiga F., Ribeiro A.J. New delivery systems to improve the bioavailability of resveratrol. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011 Jun 14. doi: 10.1517/17425247.2011.581655
55. Scott E.N., Steward W.P., Gescher A.J. et al. Dietary cancer chemoprevention agents—what doses should be used in clinical trials? *Cancer Prev Res.* 2009; 2:525–530.
56. Milne J.C., Lambert P.D., Schenk S. et al. Westphal small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature.* 2007; v 29;450(7170):712–716.
57. Jarolim S., Millen J., Heeren G., Laun P., Goldfarb D.S., Breitenbach M. A novel assay for replicative lifespan in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Yeast Res.* 2004; 5:169–177.
58. Viswanathan M., Kim S.K., Berdichevsky A., Guarente L. A role for SIR-2.1 regulation of ER stress response genes in determining *C. elegans* life span. *Dev Cell.* 2005; 9:605–615.
59. Bass T.M., Weinkove D., Houthoofd K., Gems D., Partridge L. Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev.* 2007; 128:546–552.
60. Valenzano D.R., Terzibasi E., Genade T., Cattaneo A., Domenici L., Cellerino A. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol.* 2006; 16:296–300.
61. Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006; 444:337–342.
62. Sun C., Zhang F., Ge X. et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab.* 2007; 6:307–319.
63. Lagouge M., Argmann C., Gerhart-Hines Z. et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell.* 2006; 127:1109–1122.
64. Giovannelli L., Pitozzi V., Jacomelli M. et al. Protective effects of resveratrol against senescence-associated changes in cultured human fibroblasts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011; 66(1):9–18.
65. Faragher R.G., Burton D.G., Majecka P. et al. Resveratrol, but not dihydroresveratrol, induces premature senescence in primary human fibroblasts. *Age (Dordr).* 2011 Feb 12. doi: 10.1007/s11357-010-9201-5
66. Kaerberlein M., Powers R.W. III Sir2 and calorie restriction in yeast: a skeptical perspective. *Ageing Res Rev.* 2007; 6:128–140.
67. Kaerberlein M., Kennedy B.K. Does resveratrol activate yeast Sir2 in vivo? *Aging Cell.* 2007; 6:415–416.
68. Smith D.L. Jr., Li C., Maticic M., Maqani N., Bryk M., Smith J.S. Calorie restriction effects on silencing and recombination at the yeast rDNA. *Aging Cell.* 2009 Sep 2; doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00516.x
69. Greer E.L., Brunet A. Different dietary restriction regimens extend lifespan by both independent and overlapping no genetic pathways in *C. elegans*. *Aging Cell.* 2009; 8:113–127.
70. Zou S., Carey J.R., Liedo P. et al. The longevity effect of resveratrol depends on dietary composition and calorie intake in a tephritid fruit fly. *Exp Gerontol.* 2009; 44:472–476.
71. Li Y., Xu W., McBurney M.W., Longo V.D. SirT1 inhibition reduces IGF-I/IRS-2/Ras/ERK1/2 signaling and protects neurons. *Cell Metab.* 2008; 8(1):38–48.
72. Horio Y., Hayashi T., Kuno A., Kunimoto R. Cellular and molecular effects of sirtuins in health and disease. *Clin Sci (Lond).* 2011; 1;121(5):191–203.
73. Lane M.A., Roth G.S., Ingram D.K. Caloric restriction mimetics: a novel approach for biogerontology. *Methods Mol Biol.* 2007;371:143–149.
74. Pearson K.J., Baur J.A., Lewis K.N. et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab.* 2008; 8(2):157–168.
75. Oberdoerffer P., Michan S., McVay M. et al. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell.* 2008 Nov 28;135(5):907–918.
76. Vetterli L., Maechler P. Resveratrol-activated SIRT1 in liver and pancreatic β -cells: a Janus head looking to the same direction of metabolic homeostasis. *Aging (Albany NY).* 2011; 3(4):444–9.
77. Jin L., Galonek H., Israelian K. et al. Biochemical characterization, localization, and tissue distribution of the longer form of mouse SIRT3. *Protein Sci.* 2009; 18(3):514–525.
78. Lin S.J., Defossez P.A., Guarente L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science.* 2000; 22;289:2126–2128.
79. Anderson R.M., Latorre-Esteves M., Neves A.R. et al. Yeast life-span extension by calorie restriction is independent of NAD fluctuation. *Science.* 2003; 19;302:2124–2126.
80. Rogina B., Helfand S.L. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 9;101:15998–16003.
81. Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature.* 2003; 11;425:191–196.
82. Jiang J.C., Wawryn J., Shantha Kumara H.M., Jazwinski S.M. Distinct roles of processes modulated by histone deacetylases Rpd3p, Hda1p, and Sir2p in life extension by caloric restriction in yeast. *Exp Gerontol.* 2002;37:1023–1030.

83. Kaeberlein M., Kirkland K.T., Fields S., Kennedy B.K. Sir2-independent life span extension by calorie restriction in yeast. *PLoS Biol.* 2004; 2:E296.
84. Smith D.L. Jr., McClure J.M., Maticic M., Smith J.S. Calorie restriction extends the chronological lifespan of *Saccharomyces cerevisiae* independently of the Sirtuins. *Aging Cell.* 2007;6:649–662.
85. Kaeberlein M., Steffen K.K., Hu D. et al. HST2 mediates SIR2-independent life-span extension by calorie restriction. *Science.* 2006; 231:1312.
86. Aggarwal B.B., Bhardwaj A., Aggarwal R.S., Seeram N.P., Shishodia S., Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2004; 24(5A):2783–2840.
87. Radhakrishnan S., Reddivari L., Sclafani R., Das U.N., Vanamala J. Resveratrol potentiates grape seed extract induced human colon cancer cell apoptosis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011; 13:1509–1523.
88. Roemer K., Mahyar-Roemer M. The basis for the chemopreventive action of resveratrol. *Drugs Today (Barc).* 2002;38(8):571–580.
89. Aggarwal B.B., Bhardwaj A., Aggarwal R.S., Seeram N.P., Shishodia S., Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2004 Sep–Oct;24(5A):2783–2840.
90. Zhou J.H., Cheng H.Y., Yu Z.Q., He D.W., Pan Z., Yang D.T. Resveratrol induces apoptosis in pancreatic cancer cells. *Chin Med J (Engl).* 2011; 124(11):1695–1699.
91. Iwuchukwu O.F., Tallarida R.J. Resveratrol in combination with other dietary polyphenols concomitantly enhances antiproliferation and UGT1A1 induction in Caco-2 cells. *Life Sci.* 2011; 68(23–24):1047–1054.
92. Shadfar S., Couch M.E., McKinney K.A. et al. Oral resveratrol therapy inhibits cancer-induced skeletal muscle and cardiac atrophy in vivo. *Nutr Cancer.* 2011;63(5):749–62.
93. Radhakrishnan S., Reddivari L., Sclafani R., Das U.N., Vanamala J. Resveratrol potentiates grape seed extract induced human colon cancer cell apoptosis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011; 13:1509–1523.
94. Ferroni P., Della-Morte D., Palmirotta R. et al. Platinum-based compounds and risk for cardiovascular toxicity in the elderly: role of the antioxidants in chemoprevention. *Rejuvenation Res.* 2011; 14(3):293–308.
95. Howells L.M., Berry D.P., Elliott P.J. et al. Phase I rocinel double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases—safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4(9):1419–25.
96. Ignatowicz E., Baer-Dubowska W. Resveratrol, a natural chemopreventive agent against degenerative diseases. *Pol J Pharmacol.* 2001; 53(6):557–569.
97. Richard T., Pawlus A.D., Iglésias M.L. et al. Neuroprotective properties of resveratrol and derivatives. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Jan;1215:103–108. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05865.x
98. Wu Y., Li X., Zhu J.X. et al. Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease. *Neurosignals.* 2011;19(3):163–74.
99. Howes M.J., Perry E. The role of phytochemicals in the treatment and prevention of dementia. *Drugs Aging.* 2011; 128(6):439–468.
100. Ray P.S., Maulik G., Cordis G.A., Bertelli A.A., Bertelli A., Das D.K. The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury. *Free Rad Biol Med.* 1999;27:160–169.
101. Saiko P., Szakmary A., Jaeger W., Szekeres T. Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutat Res.* 2008; 658(1–2):68–94.
102. Mukherjee S., Ray D., Lekli I., Bak I., Tosaki A., Das D.K. Effects of Longevinex (modified resveratrol) on cardioprotection and its mechanisms of action. *Can J Physiol Pharmacol.* 2010; 88(11):1017–1025.
103. Usta E., Mustafi M., Walker T., Ziemer G. Resveratrol suppresses apoptosis in intact human cardiac tissue—in vitro model simulating extracorporeal circulation. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2011; 52(3):399–409.
104. Tsai Y.F., Liu F.C., Lau Y.T., Yu H.P. Role of Akt-dependent pathway in resveratrol-mediated cardioprotection after trauma-hemorrhage. *J Surg Res.* 2011 Jun 22. doi:10.1016/j.jss.2011.05.039
105. Mukherjee S., Ray D., Lekli I., Bak I., Tosaki A., Das D.K. Effects of Longevinex (modified resveratrol) on cardioprotection and its mechanisms of action. *Can J Physiol Pharmacol.* 2010; 88(11):1017–1025.
106. Juhasz B., Mukherjee S., Das D.K. Hormetic response of resveratrol against cardioprotection. *Exp Clin Cardiol.* 2010;15(4):e134–e138.
107. Ferroni P., Della-Morte D., Palmirotta R. et al. Platinum-based compounds and risk for cardiovascular toxicity in the elderly: role of the antioxidants in chemoprevention. *Rejuvenation Res.* 2011; 14(3):293–308.
108. Lanzilli G., Cottarelli A., Nicotera G., Guida S., Ravagnan G., Fuggetta M.P. Anti-inflammatory effect of resveratrol and polydatin by in vitro IL-17 modulation. *Inflammation.* 2011 Mar 3. DOI: 10.1007/s10753-011-9310-z
109. Csizsar A. Anti-inflammatory effects of resveratrol: possible role in prevention of age-related cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1215:117–122.
110. Fuggetta M., Mattivi F. The immunomodulating activities of resveratrol glucosides in humans. *Recent Pat Food Nutr Agric.* 2011; 18; 3(2):81–90
111. Bashmakov Y.K., Assaad-Khalil S., Petyaev I.M. Resveratrol may be beneficial in treatment of diabetic foot syndrome. *Med Hypotheses.* 2011; 77(3):364–7.
112. Creagh E.M., Martin S.J. Caspases: cellular demolition experts. *Biochem Soc Trans.* 2001;29:696–702.
113. Jang M., Cai L., Udeani G.O. et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science.* 1997;275:218–220.

114. Creasy L.L., Coffee M. Phytoalexin production potential of grape berries. *J Am Soc Hort Sci.* 1988;113:230–234.
115. Chanvitayapongs S., Draczynska-Lusiak B., Sun A.Y. Amelioration of oxidative stress by antioxidants and resveratrol in PC12 cells. *Neuroreport.* 1997;8:1499–1502.
116. Belguendouz L., Fremont L., Linard A. Resveratrol inhibits metal ion-dependent and independent peroxidation of porcine low-density lipoproteins. *Biochem Pharmacol.* 1997;53:1347–1355.
117. Frankel E.N., Waterhouse A.L., Kinsella J.E. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet.* 1993;341:1103–1104.
118. Kimura Y., Okuda H., Arichi S. Effects of stilbenes on arachidonate metabolism in leukocytes. *Biochim Biophys Acta.* 1985;834:275–278.
119. Chung M.I., Teng C.M., Cheng K.L. et al. An antiplatelet principle of *Veratrum formosanum*. *Planta Med.* 1992;58(3):274–6.
120. Chen C.K., Pace-Asciak C.R. Vasorelaxing activity of resveratrol and quercetin in isolated rat aorta. *Gen Pharmacol.* 1996;27:363–366.
121. Murakami K., Chan S.Y., Routtenberg A. Protein kinase C activation by cis-fatty acid in the absence of Ca²⁺ and phospholipids. *J Biol Chem.* 1986;261:15424–15429.
122. Chen T., Shen L., Yu J. et al. Rapamycin and other longevity-promoting compounds enhance the generation of mouse induced pluripotent stem cells. *Aging Cell.* 2011 May 25. Doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00722.x.
123. Clinical trials gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=resveratrol>
124. Brown V., Patel K., Viskaduraki M. et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res.* 2010;70:doi.10.1158/0008-5472.CAN-10-2364.
125. Ibrahim Y.H., Yee D. Insulin-like growth factor-1 and cancer risk. *Growth Horm. IGF Res.* 2004;14:261–269.
126. Sandhu M.S., Dunger D.B., Giovannucci E.L. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:972–802.
127. Renehan A.G., Zwahlen M., Minder C., O'Dwyer S.T., Shalet S.M., Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet.* 2004; 24;363(9418):1346–53.
128. Zern T.L., Fernandez M.L. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr.* 2005;135:2291–2294.
129. Cerebral Blood Flow Effects of Resveratrol and Piperine in Humans <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331382?term=resveratrol&rank=12>
130. The Cognitive and Cerebral Blood Flow Effects of Resveratrol <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01010009?term=resveratrol&rank=3>
131. Kennedy D.O., Whitman E.L., Reay J.L. et al. Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1590–1597.
132. Zhang F., Wu Y. Resveratrol may be an effective prophylactic agent for ischemic stroke. *J Formos Med Assoc.* 2011; 110(8):485–486.
133. Chow H.H.S., Garland L.L., Hsu C.H. et al. Resveratrol modulates drug- and carcinogen-metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. *Cancer Prev Res.* 2010;3:1168–1175.
134. A Clinical Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SRT501 in Subjects With Colorectal Cancer and Hepatic Metastases <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00920803?term=resveratrol&rank=11>
135. A Clinical Study to Assess the Safety and Activity of SRT501 Alone or in Combination With Bortezomib in Patients With Multiple Myeloma <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00920556?term=resveratrol&rank=19>
136. Resveratrol in Healthy Adult Participants <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00721877?term=resveratrol&rank=15>
137. UMCC 2003-064 Resveratrol in Preventing Cancer in Healthy Participants (IRB 2004-535) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098969?term=resveratrol&rank=25>
138. Potential Beneficial Effects of Resveratrol <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01150955?term=resveratrol&rank=16>
139. Pilot Study of the Effects of Resveratrol Supplement in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00743743?term=resveratrol&rank=22>
140. la Porte C., Voduc N., Zhang G.J. et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of trans-resveratrol 2000 mg twice daily with food, quercetin and alcohol (ethanol) in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:449–454.
141. Boockock D.J., Faust G.E.S., Patel K.R. et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:1246–1252.
142. Brown V., Patel K., Viskaduraki M. et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res.* 2010;70:doi.10.1158/0008-5472.CAN-10-2364.
143. Chow H.H.S., Garland L.L., Hsu C.H. et al. Resveratrol modulates drug- and carcinogen-metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. *Cancer Prev Res.* 2010;3:1168–1175.
144. Almeida L., Vaz-da-Silva M., Falcao A. et al. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53(suppl 1):S7–S15.
145. Smoliga J.M., Vang O., Baur J.A. Challenges of translating basic research into therapeutics: resveratrol as an example. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011; 11. 10.1093/gerona/qlr062

146. Cherniack E.P. The potential influence of plant polyphenols on the aging process. *Forsch Komplementmed.* 2010;17(4):181–187.
147. Basu A., Lucas E.A. Mechanisms and effects of green tea on cardiovascular health. *Nutr Rev.* 2007;65:361–375.
148. Bracke M.E., Vanhoecke B.W., Derycke L. et al. Plant polyphenolics as anti-invasive cancer agents. *Anticancer Agents Med Chem.* 2008;8:171–185.
149. Kampa M., Nifli A..P., Notas G., Castanas E. Polyphenols and cancer cell growth. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2007;159:79–113.
150. Singh M., Arseneault M., Sanderson T., Murthy V., Ramassamy C. Challenges for research on polyphenols from foods in Alzheimer's disease: bioavailability, metabolism, and cellular and molecular mechanisms. *J Agric Food Chem.* 2008;56:4855–4873.
151. West T., Atzeva M., Holtzman D.M. Pomegranate polyphenols and resveratrol protect the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Dev Neurosci.* 2007;29:363–372.
152. Chung S., Yao H., Caito S., Hwang J.W., Arunachalam G., Rahman I. Regulation of SIRT1 in cellular functions: role of polyphenols. *Arch Biochem Biophys.* 2010; 1;501(1):79–90.
153. Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature.* 2003;425:191–196.
154. Shaik Y.B., Castellani M.L., Perrella A. et al. Role of quercetin (a natural herbal compound) in allergy and inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2006;20:47–52.
155. Wu L.C., Lu I.W., Chung C.F., Wu H.Y., Liu Y.T. Antiproliferative mechanisms of quercetin in rat activated hepatic stellate cells. *Food Funct.* 2011; 2(3–4):204–212.
156. Ishisaka A., Ichikawa S., Sakakibara H. et al. Accumulation of orally administered quercetin in brain tissue and its antioxidative effects in rats. *Free Radic Biol Med.* 2011 1;51(7):1329–36
157. Knekt P., Kumpulainen J., Jarvinen R. et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76:560–568.
158. Chen C., Zhou J., Ji C. Quercetin: a potential drug to reverse multidrug resistance. *Life Sci.* 2010; 11;87(11–12):333–338.
159. Bischoff S.C. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11(6):733–740.
160. Biasutto L., Marotta E., Garbisa S., Zoratti M., Paradisi C. Determination of quercetin and resveratrol in whole blood—implications for bioavailability studies. *Molecules.* 2010; 20;15(9):6570–6579.
161. Surco-Laos F., Cabello J., Gómez-Orte E. et al. Effects of O-methylated metabolites of quercetin on oxidative stress, thermotolerance, lifespan and bioavailability on *Caenorhabditis elegans*. *Food Funct.* 2011; 2(8):445–56.
162. Baile C.A., Yang J.Y., Rayalam S. et al. Effect of resveratrol on fat mobilization. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1215:40–47.
163. Buryanovsky L., Fu Y., Boyd M. et al. Crystal structure of quinone reductase 2 in complex with resveratrol. *Biochemistry.* 2004;43:11417–11426.
164. Sicheri F., Moarefi I., Kuriyan J. Crystal structure of the Src family tyrosine kinase HCK. *Nature.* 1997;385:602–609.
165. Bonnefoy M., Drai J., Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. *Presse Med.* 2002; 27;31(25):1174–1184.
166. Seibert H., Maser E., Schweda K., Seibert S., Glden M. Cytoprotective activity against peroxide-induced oxidative damage and cytotoxicity of flavonoids in C6 rat glioma cells. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49(9):2398–407
167. Yamaguchi M., Weitzmann M.N. Quercetin, a potent suppressor of NF-κB and Smad activation in osteoblasts. *Int J Mol Med.* 2011 Jul 14. Doi: 10.3892/ijmm.2011.749.
168. Chondrogianni N., Kapeta S., Chinou I., Vassilatou K., Papassideri I., Gonos E.S. Anti-ageing and rejuvenating effects of quercetin. *Exp Gerontol.* 2010; 45(10):763–771.
169. Lee S.H., Seo G.S., Jin X.Y., Ko G., Sohn D.H. Butein blocks tumor necrosis factor alpha-induced interleukin 8 and matrix metalloproteinase 7 production by inhibiting p38 kinase and osteopontin mediated signaling events in HT-29 cells. *Life Sci.* 2007;81:1535–1543.
170. Kang D.G., Kim Y.C., Sohn E.J. et al. Hypotensive effect of butein via the inhibition of angiotensin converting enzyme. *Biol Pharm Bull.* 2003;26:1345–1347.
171. Wang Y., Chan F.L., Chen S., Leung L.K. The plant polyphenol butein inhibits testosterone-induced proliferation in breast cancer cells expressing aromatase. *Life Sci.* 2005;77:39–51.
172. Wolter F., Clausnitzer A., Akoglu B., Stein J. Piceatannol, a natural analog of resveratrol, inhibits progression through the S phase of the cell cycle in colorectal cancer cell lines. *J Nutr.* 2002;132:298–302.
173. Yokozawa T., Kim Y.J. Piceatannol inhibits melanogenesis by its antioxidative actions. *Biol Pharm Bull.* 2007; 30(11):2007–11.
174. Fernández A.F., Fraga M.F. The effects of the dietary polyphenol resveratrol on human healthy aging and lifespan. *Epigenetics.* 2011;6(7):870–4.
175. Wood J.G., Rogina B., Lavu S. et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature.* 2004; 430(7000):686–689.
176. Chang H.C., Chen H.W., Tung H.S., Liu K.L., Tsai C.W., Lii C.K. Butein up-regulates the expression of the pi class of glutathione S-transferase in rat primary hepatocytes through the ERK/AP-1 pathway. DOI: 10.1021/jf1014439

177. Cherniack E.P. The potential influence of plant polyphenols on the aging process. *Forsch Komplementmed.* 2010;17(4):181–187.
178. Lima C.F., Pereira-Wilson C., Rattan S.I. Curcumin induces heme oxygenase-1 in normal human skin fibroblasts through redox signaling: relevance for anti-aging intervention. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55(3):430–442.
179. Santel T., Pflug G., Hemdan N.Y. et al. Correction: curcumin inhibits glyoxalase 1—a possible link to its antiinflammatory and anti-tumor activity. *PLoS One.* 2011;6(7). Doi: 10.1371/annotation/0eb2b9f3-1006-4dcd-ad61-367310a2686a.
180. Zhou H., Beevers C.S., Huang S. The targets of curcumin. *Curr Drug Targets.* 2011; 1;12(3):332–347.
181. Bansal S.S., Goel M., Aqil F., Vadhanam M.V., Gupta R.C. Advanced drug-delivery systems of curcumin for cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4(8):1158–71
182. Pérez-Lara A., Corbalán-García S., Gómez-Fernández J.C. Curcumin modulates PKCa activity by a membrane-dependent effect. *Arch Biochem Biophys.* 2011; 513(1):36–41.
183. Balentine D.A., Wiseman S.A., Bouwens L.C. The chemistry of tea flavonoids. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1997;37(8): 693–704.
184. Bettuzzi S., Brausi M., Rizzi F., Castagnetti G., Peracchia G., Corti A. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res.* 2006;66(2):1234–1240.
185. Kumaran V.S., Arulmathi K., Kalaiselvi P. Senescence mediated redox imbalance in cardiac tissue: antioxidant rejuvenating potential of green tea extract. *Nutrition.* 2009; 25(7–8):847–854.
186. Ishige K., Schubert D., Sagara Y. Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free Radic Biol Med.* 2001;30:433–446.
187. Sagara Y., Vahnnasy J., Maher P. Induction of PC12 cell differentiation by flavonoids is dependent upon extracellular signal-regulated kinase activation. *J Neurochem.* 2004;90:1144–1155.
188. Maher P., Akaishi T., Abe K. Flavonoid fisetin promotes ERK-dependent long-term potentiation and enhances memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:16568–16573.
189. Arbiser J.L., Fisher D.E. Fisetin: a natural fist against melanoma? *J Invest Dermatol.* 2011; 131(6):1187–1189.
190. Arai Y., Watanabe S., Kimira M., Shimoi K., Mochizuki R., Kinai N. Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL and cholesterol concentration. *J Nutr.* 2000;130:2243–2250.
191. Hendler S.S. PDR for Nutritional Supplements. 2nd ed. Cambridge, MA: Thomson Reuters; 2008.
192. Mignet N., Seguin J., Romano M.R. et al. Development of a liposomal formulation of the natural flavonoid fisetin. *Int J Pharm.* 2011 May 6 doi:10.1016/j.ijpharm.2011.04.066
193. Smoliga J.M., Baur J.A., Hausenblas H.A. Resveratrol and health—a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res.* 2011 Jun 20. Doi: 10.1002/mnfr.201100143.
194. Xin He., Yu Wang., Jinhong Zhu., Orloff M., Eng C. Resveratrol enhances the anti-tumor activity of the mTOR lines mainly by suppressing rapamycin-induced AKT signaling. *Cancer Lett.* 2011; 301(2):168–176.
195. Blagosklonny M.V. Rapamycin and quasi-programmed aging: four years later. *Cell Cycle.* 2010 May 15;9(10): 1859–1862;
196. Zoncu R., Efeyan A., Sabatini D.M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12:21–35.
197. Blagosklonny M.V. Aging, stem cells, and mammalian target of rapamycin: a prospect of pharmacologic rejuvenation of aging stem cells. *Rejuvenation Res.* 2008; 11(4):801–808.
198. Kapahi P., Chen D., Rogers A.N. et al. With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging. *Cell Metab.* 2010;11:453–465.
199. Sharp Z.D. Aging and TOR: interwoven in the fabric of life. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68:587–597.
200. Sierra F. Rapamycin joins the aging fray: maybe Ponce de Leon visited Rapa Nui, not Florida. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:577–579
201. Harrison D.E., Strong R., Sharp Z.D. et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature.* 2009;460:392–395.
202. Miller R.A., Harrison D.E., Astle C.M. et al. Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66:191–201.
203. Mendelsohn A.R., Larrick J.W. Rapamycin as an antiaging therapeutic?: targeting mammalian target of rapamycin to treat Hutchinson-Gilford progeria and neurodegenerative diseases. *Rejuvenation Res.* 2011; 14(4):437–41.
204. Blagosklonny M.V. Prevention of cancer by inhibiting aging. *Cancer Biol Ther.* 2008; 7(10):1520–1524.
205. Blagosklonny M.V. Validation of anti-aging drugs by treating age-related diseases. *Aging (Albany NY).* 2009; 1(3):281–288.
206. Blagosklonny M.V. Why human lifespan is rapidly increasing: solving “longevity riddle” with “revealed-slow-aging” hypothesis. *Aging (Albany NY).* 2010; 2(4):177–182.
207. Blagosklonny M.V. Progeria, rapamycin and normal aging: recent breakthrough. *Aging (Albany NY).* 2011; 3(7): 685–91.
208. Le Couteur D.G., McLachlan A.J., Quinn R.J., Simpson S.J., de Cabo R. Aging biology and novel targets for drug discovery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011; 10.1093/gerona/ghr095

209. Smith D.L., Jr. Nagy T.R., Allison D.B. Calorie restriction: what recent results suggest for the future of ageing research. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40(5):440–450.
210. Selman C., Tullet J.M., Wieser D. et al. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span. *Science.* 2009;326:140–144.
211. Dhahbi J.M., Mote P.L., Fahy G.M., Spindler S.R. Identification of potential caloric restriction mimetics by microarray profiling. *Physiol Genomics.* 2005; 23:343–350.
212. Onken B., Driscoll M.. Metformin induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend *C. elegans* healthspan via AMPK, LKB1, and SKN-1. *PLoS ONE.* 2010;5:e8758.
213. Anisimov V.N., Semenchko A.V., Yashin A.I. Insulin and longevity: antidiabetic biguanides as geroprotectors. *Biogerontology.* 2003;4:297–307.
214. Anisimov V.N. Effect of buformin and diphenylhydantoin on the life span, estrous function and spontaneous tumor incidence in rats. *Vopr Onkol.* 1980;26:42–48.
215. Ma T.C., Buescher J.L., Oatis B. et al. Metformin therapy in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurosci Lett.* 2007; 411:98–103.
216. Smith D.L. Jr., Nagy T.R., Allison D.B. Calorie restriction: what recent results suggest for the future of ageing research. *Eur J Clin Invest.* 2010 May;40(5):440–450.
217. Anisimov V.N., Piskunova T.S., Popovich I.G. et al. Gender differences in metformin effect on aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/Sv mice. *Aging (Albany NY).* 2010; 2(12):945–958
218. Abbatecola A.M., Lattanzio F., Molinari A.M. et al. Rosiglitazone and cognitive stability in older individuals with type 2 diabetes and mild cognitive impairment. *Diabetes Care.* 2010; 33(8):1706–1711.
219. Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferraro C., Menendez J.A. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells. *Cell Cycle.* 2009; 8(1):88–96.
220. Anisimov V.N. Metformin for aging and cancer prevention. *Aging (Albany NY).* 2010 Nov;2(11):760–774.
221. Menendez J.A., Cufi S., Oliveras-Ferraro C., Vellon L., Joven J., Vazquez-Martin A. Gerosuppressant Metformin: less is more. *Aging (Albany NY).* 2011; 3(4):348–362.
222. Chan N.N., Feher M.D. Metformin and ageing diabetic patients. *Age Ageing.* 2000; 29(2):187.
223. Blagosklonny M.V. Metformin and sex: why suppression of aging may be harmful to young male mice. *Aging (Albany NY).* 2010; 2(12):897–899.
224. Lane M.A., Ingram D.K., Roth G.S. 2-Deoxy-D-glucose feeding in rats mimics physiological effects of calorie restriction. *J Anti Aging Med.* 1998;1:327–337.
225. Minor R.K., Smith D.L. Jr., Sossong A.M. et al. Chronic ingestion of 2-deoxy-d-glucose induces cardiac vacuolization and increases mortality in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 22:16–23.
226. Lane M.A., Roth G.S., Ingram D.K. Caloric restriction mimetics: a novel approach for biogerontology. *Methods Mol Biol.* 2007;371:143–149.
227. Wojcik M., Burzynska-Pedziwiatr I., Wozniak L.A. A review of natural and synthetic antioxidants important for health and longevity. *Curr Med Chem.* 2010;17(28):3262–3288.
228. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Geront.* 1956;11:289.
229. Обухова Л.К., Эмануэль Н.М. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов. *Успехи химии.* 1983;52:353–372.
230. Ames B.N., Shigenaga M.K., Hogen T.M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:7915–7921.
231. Desai K.M., Chang T., Wang H. et al. Oxidative stress and aging: is methylglyoxal the hidden enemy? *Can J Physiol Pharmacol.* 2010; 88(3):273–284.
232. Finkel T. Oxygen radicals and signaling. *Curr Opin Cell Biol.* 1998;10:248.
233. Balaban R.S., Nemoto S., Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell.* 2005;120:483
234. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 1998;78:547.
235. Rizzo A.M., Berselli P., Zava S. et al. Endogenous antioxidants and radical scavengers. *Adv Exp Med Biol.* 2011;698:52–67.
236. Arkind R., Force A.G., Dugas S.P., Buck S., Baker G.T. Factors contributing to the plasticity of the extended longevity phenotypes of *Drosophila*. *Exp Gerontol.* 1996;31:623–643.
237. Orr W.C., Sohal R.S. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science.* 1994;263:1128–1130.
238. Massie H.R., Aiello V.R., Doherty T.J. Dietary vitamin C improves the survival of mice. *Gerontology.* 1984;30:371–375.
239. Massip L., Garand C., Paquet E.R. et al. Vitamin C restores healthy aging in a mouse model for Werner syndrome. *FASEB J.* 2010;24:158–172.
240. Rebec G.V., Barton S.J., Marseilles A.M., Collins K. Ascorbate treatment attenuates the Huntington behavioral phenotype in mice. *Neuroreport.* 2003;14:1263–1265.
241. Harrison F.E., Hosseini A.H., McDonald M.P., May J.M. Vitamin C reduces spatial learning deficits in middle-aged and very old APP/PSEN1 transgenic and wild-type mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;93:443–450.

242. Kaneto H., Kajimoto Y., Miyagawa J. et al. Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity. *Diabetes*. 1999;48:2398–2406.
243. Navarro A., Gómez C., Sánchez-Pino M.J. et al. Vitamin E at high doses improves survival, neurological performance, and brain mitochondrial function in aging male mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R1392–R1399.
244. Selman C., McLaren J.S., Mayer C. et al. Lifelong alpha-tocopherol supplementation increases the median life span of C57BL/6 mice in the cold but has only minor effects on oxidative damage. *Rejuvenation Res*. 2008;11:83–96.
245. Morley A.A., Trainor K.J. Lack of an effect of vitamin E on lifespan of mice. *Biogerontology*. 2001;2:109–112.
246. Sumien N., Forster M.J., Sohal R.S. Supplementation with vitamin E fails to attenuate oxidative damage in aged mice. *Exp Gerontol*. 2003;38:699–704.
247. Porta E.A., Joun N.S., Nitta R.T. Effect of the type of dietary fat at two levels of vitamin E in Wistar male rats during development and aging. I. Life span, serum biochemical parameters and pathological changes. *Mech Ageing Dev*. 1980;13:1–39.
248. Blackett A.D., Hall D.A. The effects of vitamin E on mouse fitness and survival. *Gerontology*. 1981;27:133–139.
249. Lipman R.D., Bronson R.T., Wu D. et al. Disease incidence and longevity are unaltered by dietary antioxidant supplementation initiated during middle age in C57BL/6 mice. *Mech Ageing Dev*. 1998;103:269–284.
250. Nagai J., Tanaka M., Hibasami H. et al. Effect of vitamin E deficiency on spontaneous development of leukemia in AKR mice. *Mie Med J*. 1979;29:155–158.
251. Ziellmaker G.H. Effect of prolonged feeding of an ovulation inhibitor (Lindiol) on ageing of the hypothalamic-ovarian axis and pituitary gland tumorigenesis in rats. *J Endocrinol*. 1969;43:xxi–xxii.
252. 252. Porta E.A., Sablan H.M., Joun N.S., Chee G. Effects of the type of dietary fat at two levels of vitamin E in Wistar male rats during development and aging. IV. Biochemical and morphometric parameters of the heart. *Mech Ageing Dev*. 1982;18(2):159–99.
253. Lockrow J., Prakasam A., Huang P., Bimonte-Nelson H., Sambamurti K., Granholm A.C. Cholinergic degeneration and memory loss delayed by vitamin E in a Down syndrome mouse model. *Exp Neurol*. 2009;216:278–289.
254. Ahmed H.H. Modulatory effects of vitamin E, acetyl-L-carnitine and α -lipoic acid on new potential biomarkers for Alzheimer's disease in rat model. *Exp Toxicol Pathol*. 2010 Dec 23. doi:10.1016/j.etp.2010.11.012
255. Fang F., Kang Z., Wong C. Vitamin E tocotrienols improve insulin sensitivity through activating peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54:345–352.
256. Wu D., Meydani S.N. Age-associated changes in immune and inflammatory responses: impact of vitamin E intervention. *J Leukoc Biol*. 2008;84:900–914.
257. De Flora S., Izzotti A., D'Agostini F., Cesarone CF. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. *Am J Med*. 1991;91:122S–130S.
258. Martínez M., Hernández A.I., Martínez N. N-Acetylcysteine delays age-associated memory impairment in mice: role in synaptic mitochondria. *Brain Res*. 2000;855:100–106.
259. Banachlocha M.M. Therapeutic potential of N-acetylcysteine in age-related mitochondrial neurodegenerative diseases. *Med Hypotheses*. 2001;56:472–477.
260. Suwannaroj S., Lagoo A., Keisler D., McMurray R.W. Antioxidants suppress mortality in the female NZB x NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus*. 2001;10:258–265.
261. Sablina A.A., Budanov A.V., Ilyinskaya G.V., Agapova L.S., Kravchenko J.E., Chumakov P.M. The antioxidant function of the p53 tumor suppressor. *Nat Med*. 2005;11:1306–1313.
262. Tothova Z., Kollipara R., Huntly B.J. et al. FoxOs are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress. *Cell*. 2007;128:325–339.
263. Kondratov R.V., Vykhovanets O., Kondratova A.A., Antoch M.P. Antioxidant N-acetyl-L-cysteine ameliorates symptoms of premature aging associated with the deficiency of the circadian protein BMAL1. *Aging (Albany NY)*. 2009;1:979–987.
264. Flurkey K., Astle C.M., Harrison D.E. Life extension by diet restriction and N-acetyl-L-cysteine in genetically heterogeneous mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:1275–1284.
265. Kumari M.V., Yoneda T., Hiramatsu M. Effect of "beta CATECHIN" on the life span of senescence accelerated mice (SAM-P8 strain). *Biochem Mol Biol Int*. 1997;41:1005–1011.
266. Unno K., Takabayashi F., Yoshida H. et al. Daily consumption of green tea catechin delays memory regression in aged mice. *Biogerontology*. 2007;8:89–95.
267. Rodríguez-Calvo R., Serrano L., Barroso E. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha down-regulation is associated with enhanced ceramide levels in age-associated cardiac hypertrophy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:1326–1336.
268. Xu Z., Chen S., Li X., Luo G., Li L., Le W. Neuroprotective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurochem Res*. 2006;31:1263–1269.
269. Koh S.H., Lee S.M., Kim H.Y. et al. The effect of epigallocatechin gallate on suppressing disease progression of ALS model mice. *Neurosci Lett*. 2006;395:103–107.
270. Kuzu N., Bahcecioğlu I.H., Daglı A.F., Özercan I.H., Ustündağ B., Sahin K. Epigallocatechin gallate attenuates experimental non-alcoholic steatohepatitis induced by high fat diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:e465–e470.

271. Wolfram S., Raederstorff D., Preller M. et al. Epigallocatechin gallate supplementation alleviates diabetes in rodents. *J Nutr.* 2006;136:2512–2518.
272. Hayek T., Fuhrman B., Vaya J. et al. Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice following consumption of red wine, or its polyphenols quercetin or catechin, is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and aggregation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:2744–2752.
273. Dinkova-Kostova A.T., Holtzclaw W.D., Cole R.N. et al. Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:11908–11913.
274. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:1149–1160.
275. Navarro A., Gómez C., Sánchez-Pino M.J. et al. Vitamin E at high doses improves survival, neurological performance, and brain mitochondrial function in aging male mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289:R1392–R1399.
276. McCarty M.F., Barroso-Aranda J., Contreras F. The “rejuvenatory” impact of lipoic acid on mitochondrial function in aging rats may reflect induction and activation of PPAR-gamma coactivator-1alpha. *Med Hypotheses.* 2009; 72(1):29–33;
277. Bonnefoy M., Draï J., Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. *Presse Med.* 2002 Jul 27;31(25):1174–1184.
278. Harman D. Free-radical theory of aging: invreasing the functional life span. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;717:1–15.
279. Heidrick M.I., Hendricks L.C., Cook D.E. Effect of dietary 2-mercaptoethanol on the life span, immune system, tumor incidence and lipid peroxidation damage in spleen lymphocytes of aging BC3F1 mice. *Mech Ageing Dev.* 1984;27:341–358.
280. Penzes L., Noble R.C., Beregi E. et al. Effect of 2-mercaptoethanol on some metabolic indnces of ageing of CBA/ca inbred mice. *Mech Ageing Dev.* 1988;45:75–92.
281. Harman D. Free-radical theory of aging: invreasing the functional life span. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;717:1–15.
282. Stenback F., Weisburger J.H., Williams G.M. Effect of lifetime administration of dimethylaminoethanol on longevity, aging changes, and cryptogenic neoplasms in C3H mice. *Mech Ageing Dev.* 1988;42:129–138.
283. Clapp N.K., Satterfield L.C., Bowles N.D. Effects of the antioxidant butylated rocaïne-toluene (BHT) on mortality in BALB/c mice. *J Gerontol.* 1979;34:497–501.
284. Babich H. Butylated hydroxytoluene (BHT): a review. *Environ Res.* 1982;29:1–29.
285. Ito N., Hirose M. The role of antioxidants in chemical carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res.* 1987;78:1011–1026.
286. Comfort A., Youhotsky-Gore I., Pathmanathan K. Effect of ethoxyquin on the longevity of C3H mice. *Nature (London).* 1971;229:254–255.
287. Manson M.M., Green J.A., Driver H.E. Ethoxyquin alone inducespreneoplastic changes in rat kidney whilst preventing induction of such lesions in liver by aflatoxin B(1). *Carcinogenesis.* 1987;8:723–728.
288. Emanuel L.M., Obukhova L.K. Types of experimental delay in aging patterns. *Exp Gerontol.* 1978;13:25–29.
289. Anisimov V.N. Carcinogenesis and Aging. Vol. 1 & 2. Boca Raton, FL: CRC Press; 1987: 148, 165.
290. Cutler R. Oxidative stress: its popential relevance to human disease and longevity determinants. *Age.* 1995;18:91–96.
291. Ohshima M., Ward J.M., Wenk M.L. Preventive and enhancing effects of retinoids on the development of naturally rocaïne tumors of skin, prostate gland, and endocrine pancreas in aged male ACI/segHapBR rats. *J Natl Cancer Insst.* 1985;74:517–524.
292. Соловьева А.С., Блюхтерова Н.В., Жижина Г.П., Обухова Л.К. Влияние бета-каротина и коэнзима Q10 на продолжительность жизни и эндогенное окисление ДНК при радиационном и физиологическом старении мышей. *Цитология.* 1999;41:790.
293. Graf B.A., Milbury P.E., Blumberg J.B. Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence. *J Med Food.* 2005 Fall;8(3):281–290.
294. Wang L., Lee I.M., Zhang S.M., Blumberg J.B., Buring J.E., Sesso H.D. Dietary intake of selected flavonols, flavones, and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle-aged and older women. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(3):905–912.
295. Boldyrev A.A. Problems and perspectives in studying the biological role of carnosine. *Biochemistry (Mosc).* 2000; 65(7):751–756.
296. Schroeder H.A., Mitchener M. Selenium and tellurium in rats: effect on growth, survival and tumors. *J Nutr.* 1971;101:1531–1540.
297. Medina D., Shepherd F. Selenium-mediated inhibition of mouse mammary tumorigenesis. *Cancer Lett.* 1980;8:241–245.
298. Schroeder H.A., Mitchener M. Selenium and tellurium in rats: effect on growth, survival and tumors. *J Nutr.* 1971;101:1531–1540.
299. Черкес Л.А., Аптекарь С.Г., Волгарев М.Н. Опухоли печени вызванные селеном. *Бюлл Экспер Биол Мед.* 1962;53:3.78–3.83.
300. Mocchegiani E., Santarelli L., Tibaldi A. et al. Presence of links between zinc and melatonin during the circadian cycle in old mice: effects on thymic endocrine activity and on the survival. *J Neuroimmunology.* 1998;86:111–122.
301. McCall M.R., Frei B. Can antioxidant vitamins meterially reduce oxidative damage in humans? *Free Radical Biol Med.* 1999;26:1034–1053.

302. Boldyrev A.A., Stvolinsky S.L., Fedorova T.N., Suslina Z.A. Carnosine as a natural antioxidant and geroprotector: from molecular mechanisms to clinical trials. *Rejuvenation Res.* 2010; 13(2–3):156–158.
303. Chondrogianni N., Kapeta S., Chinou I., Vassilatou K., Papassideri I., Efstathios S. Gonos anti-ageing and rejuvenating effects of quercetin. *Exp Gerontol.* 2010; 45(10):763–771.
304. Bayne A.C., Sohal R.S. Effects of superoxide dismutase/catalase mimetics on lifespan and oxidative stress resistance in the housefly *Musca domestica*. *Free Radical Biol Med.* 2002;32:1229–1234.
305. Weber H., Miquel J. Antioxidant supplementation and longevity. In: Chen LH, ed. *Nutritional Aspects of Aging*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1986:2–49.
306. Bonnefoy M., Drai J., Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. *Presse MD.* 2002;31: 1174–1184.
307. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L. et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;297:842–857.
308. Banerjee P., Maity S., Das T., Mazumder S. A double-blind randomized placebo-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of a polyherbal formulation in geriatric age group: a phase IV clinical report. *J Ethnopharmacol.* 2011 Mar 24;134(2):429–433.
309. Joseph J.A., Shukitt-Hale B., Denisova N.A. et al. Long-term dietary strawberry, spinach, or vitamin E supplementation retards the onset of age-related neuronal signal-transduction and cognitive behavioral deficits. *J Neurosci.* 1998;18:8047–8055.
310. Joseph J.A., Shukitt-Hale B., Denisova N.A. et al. Reversals of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive, and motor behavioral deficits with blueberry, spinach, or strawberry dietary supplementation. *J Neurosci.* 1999;19:8114–8121.
311. Joseph J.A., Denisova N.A., Arendash G. et al. Blueberry supplementation enhances signaling and prevents behavioral deficits in an Alzheimer disease model. *Nutr Neurosci.* 2003;6:153–162.
312. Joseph J.A., Shukitt-Hale B., Casadesus G. Reversing the deleterious effects of aging on neuronal communication and behavior: beneficial properties of fruit polyphenolic compounds. *Am J Clin Nutr.* 2005;81: 313S–316S.
313. Shukitt-Hale B., Cheng V., Joseph J.A. Effects of blackberries on motor and cognitive function in aged rats. *Nutr Neurosci.* 2009;12:135–140.
314. Andres-Lacueva C., Shukitt-Hale B., Galli R.L., Jauregui O., Lamuela-Raventos R.M., Joseph J.A. Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory. *Nutr Neurosci.* 2005;8:111–120.
315. Papandreou M.A., Dimakopoulou A., Linardaki Z.I. et al. Effect of a polyphenol-rich wild blueberry extract on acetylcholinesterase activity. *Behav Brain Res.* 2009;198:352–358.
316. Casadesus G., Shukitt-Hale B., Stellwagen H.M. et al. Modulation of hippocampal plasticity and cognitive behavior by short-term blueberry supplementation in aged rats. *Nutr Neurosci.* 2004;7:309–316.
317. Murphy M.P. Development of lipophilic cations as therapies for disorders due to mitochondrial dysfunction. *Exp Opin Biol Ther.* 2001;1(5):753–764.
318. Tauskela J.S. MitoQ—a mitochondria-targeted antioxidant. *J Drugs.* 2007;10(6):399–412.
319. Doughan A.K., Dikalov S.I. Mitochondrial redox cycling of mitoquinone leads to superoxide production and cellular apoptosis. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9(11):1825–1836.
320. Антоненко Ю.Н., Аветисян А.В., Бакеева Л. Е. и др. Произ водное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения: катионные производные пластохинона: синтез и исследование in vitro. *Биохимия.* 2008;73(12):1589– 1606.
321. Skulachev V.P., Antonenko Y.N., Cherepanov D.A. et al. Prevention of cardiolipin oxidation and fatty acid cycling as two antioxidant mechanisms of cationic derivatives of plastoquinone (SkQs). *Biochim Biophys Acta.* 2010;1797(6–7):878–889.
322. Lyamzaev K.G., Pustovidko A.V., Simonyan R.A. et al. Novel mitochondria-targeted antioxidants: plastoquinone conjugated with cationic plant alkaloids berberine and palmatine. *Pharm Res.* 2011;28(11):2883–95.
323. Skulachev V.P. A biochemical approach to the problem of aging: “megaproject” on membrane-penetrating ions. The first results and prospects. *Biochemistry (Moscow).* 2007;72:1385–1396.
324. Loshadkin D., Roginsky V., Pliss E. Substituted p-hydroquinones as a chain-breaking antioxidant during the oxidation of styrene. *Int J Chem Kinetics.* 2002;34:162–171.
325. Chistyakov V.A., Serezhenkov V.A., Alexandrova A.A. et al. Effect of plastoquinone derivative 10-(6'-plastoquinonyl) decyltriphenylphosphonium (SkQ1) on contents of steroid hormones and NO level in rats. *Biochemistry (Mosc).* 2010; 75(11):1383–1387.
326. Chistyakov V.A., Sazykina M.A., Alexandrova A.A. et al. Antimutagenic activity of mitochondria-targeted plastoquinone derivative. *Biochemistry (Mosc).* 2010;75(3):269–273.
327. Iurova M.H., Zabezhinskii M.A., Piskunova T.S., Tyndyk M.L., Popovich I.G., Anisimov V.N. The effect of mitochondria targeted antioxidant SkQ₁ on aging, life span and spontaneous carcinogenesis in three mice strains. *Adv Gerontol.* 2010;23(3):430–441.
328. Skulachev V.P. Discovery of a photosynthesizing animal that can survive for months in a light-dependent manner. *Biochemistry (Mosc).* 2010;75(12):1498–1499.

329. Юрова М.Н., Забежинский М.А., Пискунова Т.С., Тындык М.Л., Попович И.Г., Анисимов В.Н. Влияние митохондриального антиоксиданта SkQ1 на старение, продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез у мышей трех линий. *Успехи геронтологии*. 2010;23:(3)430–442.
330. Roginsky V.A., Tashlitsky V.N., Skulachev V.P. Chain-breaking antioxidant activity of reduced forms of mitochondriatargeted quinones, a novel type of geroprotectors. *Aging (Albany NY)*. 2009;1(5):481–489.
331. Navarro A., Boveris A. Brain mitochondrial dysfunction in aging, neurodegeneration, and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2010;2Pii:34.
332. Skulachev M.V., Antonenko Y.N., Anisimov V.N. et al. Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Curr Drug Targets*. 2011;12(6):800–826.
333. Severin F.F., Severina I.I., Antonenko Y.N. et al. Penetrating cation/fatty acid anion pair as a mitochondria-targeted protonophore. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(2):663–668.
334. Stefanova N.A., Fursova Azh., Kolosova N.G. Behavioral effects induced by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in Wistar and senescence-accelerated OXYS rats. *J Alzheimers Dis*. 2010;21(2):479–491.
335. Котляров А.А., Смирнов Л.Д. Влияние оксиметилэтилпиридина сукцината на электрофизиологические и гемодинамические параметры сердца при торакотомии и при острой ишемии миокарда в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2004; 67,N 3: С. 14–17.
336. Фролькис В.В. Экспериментальные пути продления жизни. ВВ Фролькис, ХК Мурадян. Л: Наука; 1988:248.
337. Sakamoto M. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury. *Surg Today*. 1998;28:522–528.
338. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве/ Под ред. М.Н. Кондрашовой, Ю.Г.Каминского, Е.И.Маевского.- Пушино: ИТЭБФ РАН. 1997:300.
339. Storozheva Z.I., Proshin A.T., Sherstnev V.V. et al. Dicholine salt of succinic acid, a neuronal insulin sensitizer, ameliorates cognitive deficits in rodent models of normal aging, chronic cerebral hypoperfusion, and beta-amyloid peptide-(25–35)-induced amnesia. *BMC Pharmacol*. 2008;8:1.
340. Park S.H., Ozden O., Jiang H. et al. Sirt3, Mitochondrial ROS, Ageing, and Carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2011;12(9):6226–39.
341. Коркушко О.В., Асанов Э.О., Писарук А.В., Чеботарев Н.Д., Гибало Н.М. Устойчивость к гипоксии у пожилых людей с ускоренным старением: влияние янтарной кислоты. Украинський пульмонологічний журнал. 2010;4:49–52.
342. Landfield P.W., Baskin R.K., Pilter T.A. Brain aging correlates: retardation by hormon-pharmacological treatments. *Science*. 1981;214:581–584.
343. Cotzias G.C., Miller S.T., Nicholson A.R. et al. Prolongation of the life-span in mice adated to large amounts of L-Dopa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974;71:2466–2469.
344. Cotzias G.C., Miller S.T., Tang L.C. et al. Levodopa, fertility, and longevity. *Science*. 1977;196:549–551.
345. Dilman V.M., Anisimov V.N. Effect of treatment with phenofromin, diphenylhydantoin or L-DOPA on life span and tumor incidence in C3H/Sn mice. *Gerontology*. 1980;26:241–245.
346. Takahashi M., Kokubo T., Furukawa F. et al. Inhibition of rocaine leukemis in F-344 rats by tetramethylthiuram disulfide (Thiram). *Gann*. 1983;74:810–813.
347. Ooka H., Segall P.E., Timiras P.S. Histology and survival in age-delayed low-tryptophan-fed rats. *Mech Ageing Dev*. 1988;43:79–98.
348. Segall P.E., Timiras P.S. Patho-physiologic findings after chronic tryptophan deficiency in rats: a model for delayed growth and aging. *Mech Ageing Dev*. 1976;5:109–124.
349. Dilman V.M., Anisimov V.N. Effect of treatment with phenofromin, diphenylhydantoin or L-DOPA on life span and tumor incidence in C3H/Sn mice. *Gerontology*. 1980;26:241–245.
350. Dilman V.M. Development, Aging and Disease. A New Rationale for an Intervention Strategy. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers; 1994:387.
351. Cotzias G.C., Miller S.T., Nicholson A.R. et al. Prolongation of the life-span in mice adated to large amounts of L-Dopa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974;71:2466–2469.
352. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Supplement 7. Lyon: IARC; 1987:319–320.
353. Ivy G.O., Rick J.T., Murphy M.P. et al. Effects of L-deprenyl on manifestations of aging in the rat and dog. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;717:45–59.
354. Kitani K., Kanai S., Carrillo M.C., Ivy G.H. (-)Deprenyl increases the life span as well as activities of superoxide dismutase and catalase but not of glutathione peroxidase in selective brain regions in Fisher rats. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;717:60–71.
355. Piantanelli L, Zaia A, Rossolini G, et al. Influence of L-deprenyl treatment on mouse survival kinetics. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;717:72–78.
356. Birkmayer W., Knoll J., Rieder P. et al. Increased life expectancy resulting from L-deprenyl addition to Madopar treatment in Parkinson's disease: a long-term study. *J Neurol Transmiss*. 1985;64:113–127.
357. Kitani K., Kanai S., Carrillo M.C., Ivy G.H. (-)Deprenyl increases the life span as well as activities of superoxide dismutase and catalase but not of glutathione peroxidase in selective brain regions in Fisher rats. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;717:60–71.

358. ThyagaRajan S., Quadri S.K. L-deprenyl inhibits tumor growth, reduces serum prolactin, and rocaine brain monoamine metabolism in rats with carcinogen-induced mammary tumors. *Endocrine*. 1999;10:225–232.
359. Анисимов В.Н. Средства профилактики преждевременного старения (геропротекторы). *Успехи геронтол.* 2000;Вып. 4:55–73.
360. Kitani K., Minami C., Isobe K. et al. Why (-)-deprenyl prolongs survivals of experimental animals: increase of anti-oxidant enzymes in brain and other body tissues as well as mobilization of various humoral factors may lead to systemic anti-aging effects. *Mech Ageing Dev.* 2002;123:1087–1100.
361. Meyers B.S., Jeste D.V. Geriatric psychopharmacology: evolution of a discipline. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(11): 1416–1424.
362. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature. *Ltern Med Rev.* 2004; 9(1):17–31.
363. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2006;28(suppl B):1–56.
364. Raggi A., Plazzi G., Pennisi G., Tasca D., Ferri R. Cognitive evoked potentials in narcolepsy: A review of the literature. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35(5):1144–1153.
365. Darwish M., Kirby M., Hellriegel E.T., Yang R., Robertson P. Jr. Systemic exposure to armodafinil and its tolerability in healthy elderly versus young men: an open-label, multiple-dose, parallel-group study. 2010;37:219–225.
366. Kobayashi S., Iwamoto M., Kon K., Waki H., Ando S., Tanaka Y. Acetyl-L-carnitine improves aged brain function. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; 10(suppl 1):S99–S106.
367. Arai A.C., Kessler M. Pharmacology of ampakine modulators: from AMPA receptors to synapses and behavior. *Curr Drug Targets.* 2007; 8(5):583–602.
368. Boldrini M., Arango V. Antidepressants, age, and neuroprogenitors. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35(1):351–352.
369. Meyers B.S., Jeste D.V. Geriatric psychopharmacology: evolution of a discipline. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(11): 1416–1424.
370. Lunenfeld B. Replacement therapy in the aging male. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(suppl 10):2–9.
371. Wallymahmed M.E., Foy P., Shaw D. et al. Quality of life, body composition and muscle strength in adult growth hormone deficiency: the influence of growth hormone replacement therapy for up to 3 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 47:439–446.
372. Hoffman A.R., Kuntze J.E., Baptista J. et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2048–2056.
373. Ahmad A.M., Hopkins M.T., Thomas J. et al. Body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency; effects of low-dose growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:709–717.
374. Elgzyri T., Castenfors J., Hagg E. et al. The effects of GH replacement therapy on cardiac morphology and function, exercise capacity and serum lipids in elderly subjects with GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:113–122.
375. Pincelli AI, Bragato R., Scacchi M. et al. Three weekly injections (TWI) of low-dose growth hormone (GH) restore abnormalities associated with adult onset GH deficiency (GHD). *J Endocrinol Invest.* 2003;26:420–428.
376. Rudman D., Feller A.G., Nagraj H.S. et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med.* 1990;323:1–6.
377. Munzer T., Harman S.M., Hees P. et al. Effects of GH and/or sex steroid administration on abdominal subcutaneous and visceral fat in healthy aged women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3604–3610.
378. Taaffe D.R., Pruitt L., Reim J. et al. Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1361–1366.
379. Papadakis M.A., Grady D., Black D. et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med.* 1996; 124:708–716.
380. Chan J.M., Stampfer M.J., Ma J. et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 as predictors of advanced-stage prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:1099–1106.
381. Rinaldi S., Kaaks R., Zeleniuch-Jacquotte A. et al. Insulin-like growth factor-I, IGF binding protein-3, and breast cancer in young women: a comparison of risks estimates using different peptide assays. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:48–52.
382. Chen C., Lewis S.K., Voigt L. et al. Prostate carcinoma incidence in relation to prediagnostic circulating levels of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and insulin. *Cancer.* 2005;103:76–84.
383. Woodson K., Tangrea J.A., Pollak M. et al. Serum insulin-like growth factor I: tumor marker or etiologic factor? A prospective study of prostate cancer among Finnish men. *Cancer Res.* 2003;63:3991–3994.
384. Corpas E., Harman SM., Blackman M.R. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev.* 1993;14:20–39.
385. Welle S., Thornton C., Statt M., McHenry B. Growth hormone increases muscle mass and strength but does not rejuvenate myofibrillar protein synthesis in healthy subjects over 60 years old. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(9):3239–43.
386. Rudman D., Feller A.G., Nagraj H.S. et al. Effect of human growth hormone in men over 60 years old. *New Engl J Med.* 1990;323:1–6.

387. Taffe D.R., Pruitt I., Reim J. et al. Effect of recombinant human growth hormone on the muscle rocaïne response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;79:1361–1366.
388. Moon H.D., Simpson M.E., Lee C.H., Evans H.M. Neoplasms in rats treated with pituitary growth hormone. III. Reproductive organs. *Cancer Res.* 1950;19:549–556.
389. Wolf E., Kahnt E., Ehrlein J. et al. Effects of long-term elevated serum levels of growth hormone on life expectancy of mice: lessons from transgenic animal models. *Mech Ageing Dev.* 1993;68:71–87.
390. Ooka H., Shinkai T. Effects of chronic hyperthyroidism on the lifespan of the rat. *Mech Ageing Dev.* 1986;33:275–282.
391. Mobbs C.V., Bray G.A., Atkinson R.L. et al. Neuroendocrine and pharmacological manipulations to assess how caloric restriction increases life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56A(special issue 1):34–44.
392. Голубев А.Г. Катехоламины, стероиды и старение в нервной и эндокринной системах. *Успехи совр. Биол.* 1989;Вып. 6:64–75.
393. Bellamy D. Long-term action of prednisolone phosphate on a strain of short-lived mice. *Exp Gerontol.* 1968;3:327–333.
394. Garfinkel L., Stellman S.D. Mortality by relative weight and exercise. *Cancer.* 1988;62:1844–1850.
395. Smith J.T., Waddell B.J. Increased fetal glucocorticoid exposure delays puberty onset in postnatal life. *Endocrinology.* 2000;141:2422–2428.
396. Freiss E., Schiffelholz T., Steckler T., Steiger A. Dehydroepiandrosterone—a new neurosteroid. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(suppl 3):46–50.
397. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for the treatment for anemia of cronic kidney disease update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(suppl 1):182–238.
398. English K.M., Mandour O., Steeds R.P., Diver M.J., Jones T.H., Channer K.S. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J.* 2000;21:890–894.
399. Valle M., Mayo W., Le Moal M. Role of pregnenolone, dehydroepiandrosterone one and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. *Brain Res Brain Rev.* 2001;37:301–312.
400. Hak A.E., Witteman J.C.M., de Jong F.H., Geerlings M.I., Hofman A., Pols H.A.P. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3632–3639.
401. Orentreich N., Brind J.L., Vogelmann J.N. Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1002–1004.
402. Orentreich N., Brind J.L., Rizer R.L., Vogelmann J.H. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59:551–555.
403. Araujo A.B., Wittert G.A. Endocrinology of the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(2):303–319.
404. Lucas J.A., Ahmed S.A., Casey L.M., Macdonald P.C. Prevention of autoantibody formation and prolonged survival in New Zealand black/New Zealand white F(1) mice fed dehydroepiandrosterone. *J Clin Invest.* 1985;75:2091–2093.
405. Schwartz A.G., Whitcomb J.M., Nyce J.W. et al. Dehydroepiandrosterone and structural analogs: a new class of cancer chemopreventive agents. *Adv Cancer Res.* 1988;51:391–424.
406. Moore M.A., Weber E., Thornton M., Bannasch P. Sex-dependent, tissue-specific opposing effects of dehydroepiandrosterone on initiation and modulation stages of liver and lung carcinogenesis induced by dihydroxy-din-propylnitrosamine in F344 rats. *Carcinogenesis.* 1988;9:1507–1509.
407. Rao M.S. Dehydroepiandrosterone-induced hepatocarcinogenesis in the rat. *Int J Oncol.* 1997;11:920.
408. Arlt W., Callies F., Vlijmen J.C. et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1999;341:1013–1020.
409. Bloch M., Schmidt P.J., Danaceau M.A. et al. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry.* 1999;45:1533–1541.
410. Schmidt P.J., Daly R.C., Bloch M. et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:154–162.
411. Bélanger N., Grégoire L., Bédard P.J. et al. DHEA improves symptomatic treatment of moderately and severely impaired MPTP monkeys. *Neurobiol Aging.* 2006;27:1684–1693.
412. Weill-Engerer S., David J.P., Szadovitch V. et al. Neurosteroid quantification in human brain regions: comparison between Alzheimer's and non-demented patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5238–5142.
413. Kritz-Silverstein D., Muhlen D., Laughlin G.A. et al. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and quality of life: the DHEA and wellness (DAWN) trial. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1292–1298.
414. Grimley E.J., Malouf R., Huppert F. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2006;CD006221.
415. Parsons T.D., Kratz K.M., Thompson E. et al. DHEA supplementation and cognition in postmenopausal women. *Int J Neurosci.* 2006;116:141–155.
416. Wolkowitz O.M., Kramer J.H., Reus V.I. et al. DHEA treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003;60:1071–1076.
417. Lazaridis I., Charalampopoulos I., Alexaki V.I. et al. Neurosteroid dehydroepiandrosterone interacts with nerve growth factor (NGF) receptors, preventing neuronal apoptosis. *PloS Biol.* 2011;9(4):e1001051.
418. Sorwell K.G., Urbanski H.F. Dehydroepiandrosterone and age-related cognitive decline. *Age (Dordr).* 2010;32(1):61–67.

419. Hazeldine J., Arlt W., Lord J.M. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;120(2-3):127-136.
420. Oberbeck R., Kobbe P. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a steroid with multiple effects. Is there any possible option in the treatment of critical illness? *Curr Med Chem*. 2010;17(11):1039-1047.
421. Weiss E.P., Villareal D.T., Fontana L., Han D.H., Holloszy J.O. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(5):533-542.
422. Wallace M.B., Lim J., Cutler A., Bucci L. Effects of dehydroepiandrosterone vs androstenedione supplementation in men. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(12):1788-1792.
423. Baker W.L., Karan S., Kenny A.M. Effect of dehydroepiandrosterone on muscle strength and physical function in older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(6):997-1002.
424. Genazzani A.R., Pluchino N. DHEA therapy in postmenopausal women: the need to move forward beyond the lack of evidence. *Climacteric*. 2010;13(4):314-316.
425. Casson P.R., Andersen R.N., Herrod H.G. Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulated immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:1536-1539.
426. Morales A.J., Nodan J.J., Nelson J.C., Yen S. Effect of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:1360-1367.
427. Goel R.M., Cappola A.R. Dehydroepiandrosterone sulfate and postmenopausal women. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;8(3):171-6.
428. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D., Pearson J., Blackman M.R. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men: Baltimore longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):724.
429. Sih R., Morley J.E., Kaiser F.E., Perry H.M. III, Patrick P., Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(6):1661.
430. Lunenfeld B. Androgen therapy in the aging male. *World J Urol*. 2003; 21(5):292-305.
431. Kenny A.M., Prestwood K.M., Gruman C.A., Marcello K.M., Raisz L.G. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(5):M266.
432. Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A. et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(3):280.
433. Bhasin S., Tenover J.S. Age-associated sarcopenia—issues in the use of testosterone as an anabolic agent in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(6):1659-1660.
434. Orwoll E., Lambert L.C., Marshall L.M. et al. Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2124.
435. Emmelot-Vonk M.H., Verhaar H.J., Nakhai Pour H.R. et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299(1):39-52.
436. Ottenbacher K.J., Ottenbacher M.E., Ottenbacher A.J., Acha A.A., Ostir G.V. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: a meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(11):1666.
437. Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V.G. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male*. 2003;6(1):1-7.
438. Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S., Jones T.H. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):899.
439. Zmuda J.M., Fahrenbach M.C., Younkin B.T. et al. The effect of testosterone aromatization on high-density lipoprotein cholesterol level and postheparin lipolytic activity. *Metabolism*. 1993;42(4):446-450.
440. Whitsel E.A., Boyko E.J., Matsumoto A.M., Anawalt B.D., Siscovick D.S. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med*. 2001;111(4):261.
441. Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A. et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(3):280-293.pmid:16117815
442. Tracz M.J., Sideras K., Bolona E.R. et al. Testosterone use in men and its effects on bone health: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2011.
443. Barrett-Connor E., Goodman-Gruen D., Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3681-3685.
444. Muller M., Aleman A., Grobbee D.E., de Haan E.H., van der Schouw Y.T. Endogenous sex hormone levels and cognitive function in aging men: is there an optimal level? *Neurology*. 2005;64(5):866-871.
445. Moffat S.D., Zonderman A.B., Metter E.J., Blackman M.R., Harman S.M., Resnick S.M. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5001-5007.
446. Yaffe K., Lui L.Y., Zmuda J., Cauley J. Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(4):707-712.
447. Janowsky J.S. The role of androgens in cognition and brain aging in men. *Neuroscience*. 2006;138(3):1015-1020.
448. Haren M.T., Wittert G.A., Chapman I.M., Coates P., Morley J.E. Effect of oral testosterone undecanoate on visuospatial cognition, mood and quality of life in elderly men with low-normal gonadal status. *Maturitas*. 2005;50(2):124-133. pmid:15653010

449. Janowsky J.S., Oviatt S.K., Orwoll E.S. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci.* 1994;108(2):325.
450. Curran M.J., Bihlre W. III. Dramatic rise in prostate-specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate. *Urology.* 1999;53(2):423.
451. Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med.* 2004;350(5):482–492.
452. Marks L.S., Mazer N.A., Mostaghel E. et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(19):2351–2361.
453. Curran M.J., Bihlre W. III. Dramatic rise in prostate-specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate. *Urology.* 1999;53(2):423–424.
454. Gaylis F.D., Lin D.W., Ignatoff J.M., Amling C.L., Tutrone R.F., Cosgrove D.J. Prostate cancer in men using testosterone supplementation. *J Urol.* 2005;174(2):534–538.
455. Bhasin S., Singh A.B., Mac R.P., Carter B., Lee M.I., Cunningham G.R. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl.* 2003;24(3):299–311.pmid:12721204
456. Reed K.D. Natural hormone replacement therapy: what it is and what consumers really want. *Int J Pharmaceut Compound.* 2001;5(5):332–335.
457. Drusko J. Natural isomolecular hormone replacement: an evidence-based medicine approach. *Int J Pharmaceut Compound.* 2000;4(6):414–442.
458. Boothby L. et al. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause.* 2004;11(3):356–367.
459. Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Asso.* 2004;291:1701–1712.
460. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *J Am Med Asso.* 2002;288:321–333.
461. Henderson V.W. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Health (Lond Engl).* 2011; 7(1):81–93.
462. Peper J.S., van den Heuvel M.P., Mandl R.C., Pol H.E., van Honk J. Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(8):1101–13
463. Schreihofer D.A. Phytoestrogens as neuroprotectants. *Drugs Today (Barc).* 2009;45(8):609–627.
464. Pandi-Perumal S.R., Zisapel N., Srinivasan V., Cardinali D.P. Melatonin and sleep in aging population. *Exp Gerontol.* 2005;40:911–925.
465. Benot S., Goberna R., Garcia-Marino S., Osuna C., Reiter R.J., Guerrero M. Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum. *J Pineal Res.* 1999;27:59–64.
466. Lahiri D.K., Chen D., Lahiri P., Rogers J.T., Greigs N.H., Bondy S. Melatonin, metals, and gene expression implications in aging and neurodegenerative disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1035:216–230.
467. Touitou Y., Haus E. Alteration with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiol Int.* 2000;17:369–390.
468. Poeggeler B. Melatonin, aging, and age-related diseases. Perspectives for prevention, intervention and therapy. *Endocrine.* 2005;27:201–212.
469. Hardeland R., Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P. Molecules in focus. Melatonin. *J Biochem Cell Biol.* 2006;38:313–316.
470. Gutierrez-Cuesta J., Tajés M., Jimenez A., Camins A., Pallas M. Effects of melatonin in the brain of the senescence-accelerated mice-prone 8 (SAMP8) model. *Rev Neurol.* 2011; 52(10):618–622.
471. Bubenik G.A., Konturek S.J. Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J physiol pharmacol.* 2011;62(1): 13–19.
472. Oaknin-Bendahan S., Anis Y., Nir I., Zisapel N. Effect of longterm administration of melatonin and a putative antagonist on the ageing rat. *Neuro Report.* 1995;6:785–788.
473. Lesnikov V.A., Pierpaoli W. Pineal cross-transplantation (old to young and vice versa) as evidence for an endogenous (aging clock). *Ann N Y Acad Sci.* 1994;719:457–460.
474. Pierpaoli W., Regelson W. Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1994;94:787–791.
475. Pierpaoli W., Bulian D. The pineal aging and death program. I. Grafting of old age pineals in young mice accelerates their aging. *J Antiaging Med.* 2001;4:31–37.
476. Caroleo M.C., Doria G., Nistico G. Melatonin restores immunodepression in aged and cyclophosphamide-treated mice. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;719:343–352.
477. Pierpaoli W., Maestroni J.M. Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: its antiaging effects. *Immunol Lett.* 1987;16:355–362.
478. Kim S.H., Lee S.M. Cytoprotective effects of melatonin against necrosis and apoptosis induced by ischemia/reperfusion injury in rat liver. *J Pineal Res.* 2008; 44(2):165–71
479. He H., Dong W., Huang W. Anti-amyloidogenic and anti-apoptotic role of melatonin in Alzheimer disease. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2010 Sep;8(3):211–217.

480. Anisimov V.N., Zavarzina Y., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice. *J Gerontol.* 2001;56:B311–B323.
481. Anissimov V.N. Live span extension and cancer risk: myths and reality. *Exl Gerontol.* 2001;36:1101–1136.
482. Rasmussen D.D., Boldt B.M., Wilkinson S.M., Yellon S.M., Matsumoto A.M. Daily melatonin administration at middle age suppresses male visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. *Endocrinology.* 1999;140:1009–1012.
483. Roky R., Kapas L., Taishi T.P., Fang J., Krueger J.M. Food restriction alters the diurnal distribution of sleep in rats. *Physiol Behav.* 1999;67:697–703.
484. Pieri C., Marra M., Moroni F., Recchioni R., Marcheselli F. Melatonin: a peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sciences.* 1994;55:271–276.
485. Reiter R.J. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data. *Exp Gerontol.* 1995;30:199–212.
486. Okatani Y., Wakatsuki A., Reiter R.J. Melatonin protects hepatic mitochondrial respiratory chain activity in senescence-accelerated mice. *J Pineal Res.* 2002; 32(3):143–8.
487. Pappola M.A., Sos M., Omar R.A. et al. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide. *J Neurosci.* 1997;17:1683–1690.
488. Pappola M.A., Chyan Y.-J., Bozner P. et al. Dual anti-amyloidogenic and anti-oxidant properties of melatonin: a new therapy for Alzheimer's disease? In: Swaab DF, ed. *Alzheimer's Disease and Related Disorders.* Toronto, ON: John Wiley & Sons; 1999.
489. Brusco L.I., Marquez M., Cardinali D.P. Monozygotic twins with Alzheimer's disease treated with melatonin: case report. *J Pineal Res.* 1998;25:260–263.
490. Cardinali D.P., Furio A.M., Brusco L.I. Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Curr Neuroparmacol.* 2010;8:218–227.
491. Anisimov V.N., Zavarzina Y., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice. *J Gerontol.* 2001;56:B311–B323.
492. Anissimov V.N. Live span extension and cancer risk: myths and reality. *Exl Gerontol.* 2001;36:1101–1136.
493. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект). Российский физиол. Ж. им. И.М.Сеченова. 1998;83(8)1–10.
494. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб: Наука, 1996;74.
495. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Twenty years of study on effect of pineal peptide preparation: epithalamin in experimental gerontology and oncology. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;719:483–493.
496. Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Khavinson V.Kh. Pineal peptide preparation epithalamin increases the lifespan of fruit flies, mice and rats. *Mech Ageing Dev.* 1998;103:123–132
497. Пептидные препараты. Эпителиамин. <http://www.vasilyeva.ru/peptids.php>
498. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Анисимов В.Н. Влияние эпителиамина на свободнорадикальные процессы у человека и животных. Успехи геронтологии. 1999;Вып. 3:133–142.
499. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Заварзина Н.Ю. и др. Влияние пептидных биорегуляторов и мелатонина на показатели биологического возраста, продолжительность жизни и развитие новообразований у мышей. Успехи геронтологии. 2000;Вып. 4:18–24.
500. Kay M.M., Makinodan T. CRC Handbook of Immunology in Aging. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc; 1986:580.
501. Shaw A.C., Joshi S., Greenwood H., Panda A., Lord J.M. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol.* 2010; 22(4):507–13
502. Tosato M., Zamboni V., Ferrini A., Cesari M. The aging process and potential interventions to extend life expectancy. *Clin Interv Aging.* 2007;2(3):401–412.
503. Huang M.C., Greig N.H., Luo W. et al. Preferential enhancement of older human T cell cytokine generation, chemotaxis, proliferation and survival by lenalidomide. *Clin Immunol.* 2011; 138(2):201–211.
504. McElhaney J.E., Effros R.B. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? *Curr Opin Immunol.* 2009; 21(4):418–424
505. Frasca D., Pucci S., Goso C. et al. Regulation of cytokine production in aging: use of recombinant cytokines to upregulate mitogen-stimulated spleen cells. *Mech Ageing Dev.* 1997; 93(1–3):157–169.
506. Huang L., Chen C.H. Proteasome regulators: activators and inhibitors. *Curr Med Chem.* 2009;16(8):931–939.
507. Warner C.M., Briggs C.J., Meyer T.E. et al. Lymphocyte aging in allophenic mice. *Exp Gerontol.* 1985;20:35–45.
508. Fulop T., Kotb R., Fortin C.F., Pawelec G., de Angelis F., Larbi A. Potential role of immunosenescence in cancer development. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1197:158–65.
509. Jeejeebhoy H.F. Decreased longevity of mice following thymectomy in adult life. *Transplantation.* 1971;12:525–526.
510. Fulop T., Larbi A., Kotb R., de Angelis F., Pawelec G. Aging, immunity, and cancer. *Discov Med.* 2011;11(61):537–50
511. Fabris N. Neuroendocrine-immune interactions: a theoretical approach of aging. *Arch Gerontol Geriatr.* 1991;12: 212–230.
512. Kohn R.R., Novak D. Variability in AKR mouse leukemia mortality. *J Natl Cancer Inst.* 1973;51:683–685.

513. Kysela S., Steinberg A.D. Increased survival of NZB/W mice given multiple syngeneic young thymus grafts. *Clin Immunol Immunopathol.* 1973;2:133–136.
514. Yunis E.J., Greenberg L.J. Immunopathology of aging. *Fed Proc.* 1974;33:2017–2019.
515. Hirokawa K., Utsuyama M. The effect of sequential multiple grafting of syngeneic newborn thymus on the immune function and life expectancy of aging mice. *Mech Ageing Dev.* 1985;28:111–121.
516. Anisimov V.N., Sikora E., Pawelec G. Relationships between cancer and aging: a multilevel approach. *Biogerontology.* 2009; 10(4):323–38
517. Bruley-Rosset M., Hercend T., Martinez J. et al. Prevention of spontaneous tumors of aged mice by immunopharmacologic manipulation: study of immune antitumor mechanisms. *J Natl Cancer Inst.* 1981;66:1113–1119.
518. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Применение пептидов тимуса в качестве геропротекторных средств. Пробл. Старения и долголетия. 1991;1(2):123–128.
519. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб: Наука, 1996:74.
520. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Effect of synthetic dipeptide Thymogen (Glu-Trp) on life span and spontaneoustumor incidence in rats. *Gerontologist.* 1998;38(special issue 1):7–8.
521. Иммунология, Применение ТФ при различных заболеваниях <http://www.rus4life.ru/articles.php>
522. Ungvari Z., Orosz Z., Labinsky N. et al. Increased mitochondrial H₂O₂ production promotes endothelial NF-kappaB activation in aged rat arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H37–H47.
523. Amann R., Peskar B.A. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. *Eur J Pharmacol.* 2002;447:1–9.
524. Liu H., Jiang D., Zhang S., Ou B. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010;24:17–24.
525. Wang T., Fu F.H., Han B., Zhang L.M., Zhang X.M. Long-term but not short-term aspirin treatment attenuates diabetes-associated learning and memory decline in mice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119:36–40.
526. Tian Y., Ye Y., Gao W. et al. Aspirin promotes apoptosis in a murine model of colorectal cancer by mechanisms involving downregulation of IL-6-STAT3 signaling pathway. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(1):13–22.
527. Strong R., Miller R.A., Astle C.M. et al. Nordihydroguaiaretic acid and aspirin increase lifespan of genetically heterogeneous male mice. *Aging Cell.* 2008;7:641–650.
528. Flurkey K., Astle C.M., Harrison D.E. Life extension by diet restriction and N-acetyl-L-cysteine in genetically heterogeneous mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:1275–1284.
529. Harrison D.E., Strong R., Sharp Z.D. et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature.* 2009;460:392–395.
530. Aslan A., Vrabilescu A., Domilescu C. et al. Long-term treatment with procaine (gerovital H3) in albino rats. *J Gerontol.* 1965;20:1–8.
531. Clemens J.A., Fullre R.W. Chemical manipulation of some aspects of aging. *Adv Exp Med Biol.* 1977;97:187–206.
532. Szatmári S., Bereczki D. Procaine treatments for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD005993.
533. Malouf R., Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (4):CD004514.
534. Sauve A.A., Moir R.D., Schramm V.L., Willis I.M. Chemical activation of Sir2-dependent silencing by relief of nicotinamide inhibition. *Mol Cell.* 2005; 17(4):595–601.
535. Belenky P., Racette F.G., Bogan K.L., McClure J.M., Smith J.S., Brenner C. Nicotinamide riboside promotes Sir2 silencing and extends lifespan via Nrk and Urh1/Pnp1/Meu1 pathways to NAD⁺. *Cell.* 2007; 129(3):473–484.
536. Linnane A.W., Zhang C., Yarovaya N. et al. Human aging and global function of coenzyme Q10. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 959:396–411.
537. Sumien N., Heinrich K.R., Shetty R.A., Sohal R.S., Forster M.J. Prolonged intake of coenzyme Q10 impairs cognitive functions in mice. *J Nutr.* 2009; 139(10):1926–1932.
538. Соловьева А.С., Блюхтерова Н.В., Жижина Г.П., Обухова Л.К. Влияние бета-каротина и коэнзима Q10 на продолжительность жизни и эндогенное окисление ДНК при радиационном и физиологическом старении мышей. Цитология. 1999;41:790.
539. Bliznakov E.G. Immunological senescence in mice and its reversal by coenzyme Q10. *Mech Ageing Dev.* 1978;7:189–197.
540. Singh U., Devaraj S., Jialal I. Coenzyme Q10 supplementation and heart failure. *Nutr Rev.* 2007; 65(6 Pt 1):286–293.
541. Thomas B., Beal M.F. Mitochondrial therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(suppl 1):S155–S160
542. Puizina-Ivić N., Mirić L., Carija A., Karlica D., Marasović D. Modern approach to topical treatment of aging skin. *Coll Antropol.* 2010 Sep;34(3):1145–1153.
543. Takahashi R. Anti-aging studies on the senescence accelerated mouse (SAM) strains. *Yakugaku Zasshi.* 2010; 130(1):11–18.
544. Janson M. Orthomolecular medicine: the therapeutic use of dietary supplements for anti-aging. *Clin Interv Aging.* 2006;1(3):261–265.
545. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Экспериментальные пути продления жизни. Л.: Наука, 1988:248.

546. Penzes L., Beregi E., Regius O. Long-term observations on the effect of polyadenylic acid in mice of different ages. *Exp Gerontol.* 1983;18:89–94.
547. Hosaka S., Hirano I. Effect of leupeptin, a protease inhibitor, on the development of spontaneous tumors in strain A mice. *Gann.* 1980;71:913–917.
548. Муксинова К.Н., Воронин В.С., Кириллова Е.Н. и др. Отдаленные последствия хронического действия окиси трития. В кн.: Биологические эффекты малых доз радиации / Под ред. Ю.И.Москалева. М.: Ин-т биофизики МЗ СССР. 1983:70–74.
549. Hochschild R. Effect of dimethylaminoethyl b-chlorophenoxyacetate on the life span of mae Swiss-Webster albino mice. *Exp Gerontol.* 1973;8:177–183.
550. Bjorksten J. Aging, primary mechanisms. *Gerontologia.* 1963;8:179–192.
551. Reiser K.M., Hennessy S.M., Last J.A. Analysis of age-associated changes in collagen crosslinking in the skin and lung in monkeys and rats. *Biochim Biophys Acta.* 1987;926:339–348.
552. Дубина Т.Л., Разумович А.Н. Введение в экспериментальную геронтологию. Минск: Наука и техника, 1975:168.
553. Weindruch R., Walford R. The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction. Springiefld, IL: C.C.Thomas; 1988:310.
554. LaBella F.S., Vivian S. Effect of b-aminoproponitrile or prednisolone on survival of male LAFj mice. *Exp Gerontol.* 1975;10:185–188.
555. Kohn R.R. Effect f antioxidants on life-span of C57BL mice. *J Gerontol.* 1971;26:378–380.
556. Западнюк В.И. Гериатрическая фармакология. Киев: Здоров'я, 1977:167.
557. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Экспериментальные пути продления жизни. Л.: Наука, 1988:248.
558. Anisimov V.N., Zabezhinski M.A., Popovich I.G. Prevention of spntaneous and chemically-induced carcinogenesis using activated carbon fiber adsorbent. I. Effect of the activated carbon fiber adsorbent 'Aqualen' on spontaneous carcinogenesis and life-span in mice. *Cancer Lett.* 1998;126:23–28.
559. Cancer: Causes, Occurence and Control. Tomatis L, ed. IARC Sci.Publ.No.100. Lyon: IARC. 1990:352.
560. Moon T.E., Micozzi M.S. *Nutrition and Cancer Prevention: Investigating the Role of Micronutrients.* New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1989:588.
561. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества, 2-е изд.-М.: Наука, 1980:120.
562. Bittles A.H., Fulder S.J., Grant E.C., Nicholls M.R. The effect of gingseng on lifespan and stress responses in mice. *Gerontology.* 1979;25:125–131.
563. Стуков А.Н. Элеутерококк и спонтанные лейкозы у мышей. *Вопр. Онкол.* 1965;12:64–65.
564. Малиюгина Л.Л. Адаптогены и метастазирование опухолей. В кн.: Неспецифическая лекарственная профилактика и терапия рака / Под ред А.И.Сереброва, И.Ф.Греха.- Л.: Медицина, 1966:55–80.
565. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества, 2-е изд.-М.: Наука, 1980:120.
566. Anisimov V.N. Carcinogenesis and aging 20 years after: escaping horizon. *Mech Ageing Dev.* 2009; 130(1-2):105-21
567. Hochschild R. Effect of dimethylaminoethyl p-chlorophenoxyacetate on the life span of male Swiss Webster Albino mice. *Exp Gerontol.* 1973;8:177–183.
568. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. 326 с.
569. Goto S. Hormesis and intervention of aging: an emerging paradigm in gerontology. *Geriatr Geront Int.* 2004;4:79–80.
570. Spindler S.R. Caloric restriction, longevity and the search for authentic anti-aging drugs. In: Kinney B, Carraway J, eds. *Anti-aging Therapy for Plastic Surgery.* St. Louis, MO: Quality Medical Publishing Inc; 2003:63–72.
571. Maynard K.I. Hormesis pervasiveness and its potential implications for pharmaceutical research and development. *Dose Response.* 2011;9(3):377-86.
572. Mattson M.P. Hormesis and disease resistance: activation of cellular stress response pathways. *Hum Exp Toxicol.* 2008;27:155–162.
573. Cook R., Calabrese E. The importance of hormesis to public health. *Environm Hlth Perspect.* 2006;114:1631–1635.
574. Gems D., Partridge L. Stress-response hormesis and aging: that which does not kill us makes us stronger. *Cell Metab.* 2008;3:200–203.
575. Rattan S.I.S. Hormetic interventions in aging. *J Pharmacol Toxicol.* 2008;3:27–40.
576. Parsons P.A. Caloric restriction, metabolic efficiency and hormesis. *Hum Exp Toxicol.* 2000;19:345–347.
577. Вайсерман А.М. Геропротекторы: специфическое действие или гормезис? *Успехи геронтол.* 2008;21(4):564–569.
578. Mertz W. The essential trace elements. *Science.* 1981;213:580–583.
579. Magwere T., West M., Riyahi K. et al. The effects of exogenous antioxidants on lifespan and oxidative stress resistance in *Drosophila melanogaster*. *Mech Ageing Dev.* 2006;127:356–370.
580. Yochum L.A., Folsom A.R., Kushi L.H. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in post-menopausal women. *Amer J Clin Nutr.* 2000;72:476–483.
581. Kaeberlein M. Resveratrol and rapamycin: are they anti-aging drugs? *Bioessays.* 2010; 32(2):96–99.

Глава V

Пищеварительный тракт как сложный нейроиммунноэндокринный и метаболический орган. Микробиота пищеварительного тракта человека: роль и прикладные аспекты в геронтогенезе

Жаксыбай Жумадилов, д.м.н., профессор;

Алмагуль Кушугулова, д.м.н;

*Александр Гуляев, д.м.н, профессор; Адил Супиев, к.м.н.;
магистр общественного здравоохранения*

5.1 НЕЙРОИММУННОЭНДОКРИННЫЙ КОМПОНЕНТ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Пищеварительный тракт представлен сложной системой регуляции. Нервная система пищеварительного тракта, известна, как наиболее широкая нервная сеть за пределами центральной нервной системы, а иммунная система как наиболее протяженная, где важная роль отводится их взаимодействию между собой и с микрофлорой кишечника. Кроме того, необходимо учитывать ведущую роль гуморальной регуляции пищеварительных функций, в виде полипептидов и аминов. Источником этих соединений являются нейроэндокринные клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, составляющие диффузной

эндокринной системы (в 1969 году Э. Пирсом (A.G.E. Pearse) был предложен термин АПУД-система). В отличие от клеток эндокринных желез, эти клетки не объединены в железистую структуру, а расположены среди других клеток слизистого слоя вдоль большей части желудочно-кишечного тракта. Большинство нейроэндокринных клеток желудочно-кишечного тракта располагается в желудке, тонкой кишке и поджелудочной железе, также некоторое количество их имеется в пищеводе и толстой кишке [1,2].

Известно что, нейроэндокринные клетки всё время дифференцируются, усложняют своё строение и мигрируют из крипт на вершины ворсинок. Это обеспечивает возможность согласованного ответа на действие содержимого пищеварительного тракта, находящегося в контакте с обширной поверхностью слизистой оболочки. В силу короткого времени существования и достаточно быстрой инактивации продуцируемых полипептидов в печени или непосредственно в кровотоке, их воздействие на органы вне системы пищеварения заметно меньше [3].

Другим компонентом регулирующим ряд важных функции организма и особенно пищеварительного тракта является микробиота человека [4]. Исследования микробиоты пищеварительного тракта продолжает оставаться актуальными, несмотря на большое число опубликованных научных работ. Особый интерес эти исследования вызывают у лиц пожилого и старческого возраста, с учетом частоты различных заболеваний гастроинтестинальной системы, которые усугубляют проявления патологического старения. При этом следует учитывать, что кишечный эпителий характеризуется как высоким уровнем продукции клеток, так и хорошо очерченной тканевой архитектурой. В целом слизистая желудочно-кишечного тракта состоит из нескольких типов клеток, которые обладают различными пролиферативными свойствами. Так, слизистая ткань состоит из относительно небольшого количества стволовых клеток, слоя клеток отличных от стволовых, но с высокой пролиферативной активностью, нейроэндокринных клеток и большой зоны дифференцированных клеток которые мигрируют в люмен [5].

Известно, что кишечный эпителий подвергается изменениям с возрастом, что важно для понимания функционирования микробиоты в самом процессе старения организма, так как микробиота пищеварительного тракта функционирует как «метаболический орган». В последние годы формируется понимание микробиоты пищеварительного тракта как значимого фрагмента иммунной и нейроэндокринной систем макроорганизма (так называемая сбалансированная микробиота в норме), что дает возможность новым прикладным исследованиям по модуляции микробиоты в терапевтических целях в процессе старения. Например, выявлено, что рецепторы TLR (toll-like receptors) и NOD2 являются ключевыми медиаторами местной иммунной системы в слизистой кишечника и вовлечены в процесс поддержания гомеостаза слизистой и симбионта. В норме TLRx signalling защищает эпителиальный барьер кишечника и предоставляет толерантность симбионту. В то время как NOD2 signalling обеспечивает антимикробную активность и предотвращает патогенную инвазию. При патологии aberrantная TLRx и/или NOD2 signalling может стимулировать противоположные воспалительные ответы, приводящие к острым и хроническим воспалениям кишечника и другим заболеваниям типичным для стареющего организма [6].

По данным литературы на всей поверхности тела человека проживают различные микроорганизмы, специфичные месту обитания, количество микробных клеток превышает более чем на порядок число клеток макроорганизма. Толстая кишка содержит 10^{11} – 10^{12} и более микробных клеток в 1 мл, эта чрезвычайно высокая плотность ассоциирована с общим количеством генов, которые в два раза превышают таковые в человеческом геноме. Последние исследования выявили 9 000 000 уникальных микробных генов в кишечнике человека. Совместная эволюция с этой микробной экосистемой играет важную роль для макроорганизма в плане освоения нутриентов из пищи, противостояния колонизации патогенами, стимуляции пролиферации кишечного эпителия, регуляции отложения жира. Показана важная роль микробиоты в синтезе витаминов, деградации ксенобиотиков, метаболизме

желчи, гормонов макроорганизма. В дополнение патогенез ряда заболеваний, включая диабет первого типа, воспалительные заболевания кишечника, аллергию, ожирение, рак желудка и ободочной кишки имеют отношение к дисбиозу микробного заселения. Значительное влияние микробиоты на метаболическую активность макроорганизма и прямое влияние на фенотип млекопитающих привело к формированию термина «экологическое развитие» и определению млекопитающих как «суперорганизмы» [7].

Проект «Микробиом Человека» Института здоровья США открыл новые перспективы научных исследований микробиоты кишечника человека. Пищеварительный тракт человека населяют более 100 триллионов бактериальных клеток, чьи коллективные геномы, микробиомы отражают эволюционную селекцию, действующую на уровне как макроорганизма, так и микробной клетки [8]. В последнее время возможности использования техники основанной на метагеномике оказались весьма актуальными для более глубокого изучения биологического разнообразия кишечной микробиоты человека. Эндогенная микрофлора человека является определяющим «органом» в регуляции развития эпителия кишечника, местного иммунитета, пищеварения и играет фундаментальную роль для поддержания здоровья и при заболеваниях. Доказана роль микрофлоры в защите эпителиальных клеток от повреждений, регуляции жировых отложений макроорганизма и стимулировании кишечного ангиогенеза. Дальнейшие исследования микробиоты кишечника, особенно на современном генетическом уровне не вызывают сомнений [9].

Многие авторы отмечают, что исследования человеческого генома улучшили наши понимания микробных патогенов и симбионта и наоборот. Выдвинуты возможные критерии применения гена макроорганизма в микробном патогенезе [10]. В этом плане видится актуальным введение «второго проекта человеческого генома». Таким образом, появилась масса новых мишеней воздействия на функцию желудочно-кишечного тракта, особенно это касается тех изменений, которые возникают в микробиоте в результате процесса старения человека. В связи с этим, считаем перспективными научные исследования в области специфических биомаркеров, отражающих состояние микробиоты и выраженности ответной реакции макроорганизма на уровне нейроэндокринной и иммунной систем.

5.2 МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА: ОСОБЕННОСТИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Микробиотой принято называть совокупность микроорганизмов—бактерий, грибов, простейших и др., обитающих в пищеварительном канале человека и находящаяся с ним в норме в симбионтных отношениях. Анализируя нейроэндокринные, иммунологические и физиологические аспекты этого симбиоза важно обратить внимание на динамичность взаимоотношения микробиоты и макроорганизма человека в процессе развития и старения. Дисбактериоз можно считать клиническим выражением нарушения симбиотических отношений в системе «микробиота - макроорганизм».

Протяженность желудочно-кишечного тракта взрослого организма составляет в среднем около 7 метров (в ряде случаев может достигать до 20 метров), а численность населяющей кишечной микрофлоры достигает 10^{11} клеток на грамм фекалий [11]. Считается, что число микробных клеток в 10 раз превышает число собственных, а общее число генов микроорганизмов, населяющих толстый кишечник в 100 раз больше, чем в геноме человека [12]. Большинство из присутствующих в ЖКТ микроорганизмов до сих пор остаются некультивируемыми и неидентифицируемыми [13], как известно, лишь 10–15% микроорганизмов, населяющих макроорганизм человека, являются культивируемыми [14,15]. Тем не менее, факт, что микробиота ЖКТ непосредственно участвует в жизнедеятельности макроорганизма и оказывает влияние на здоровье [16]. Соеволюционируя с макроорганизмом в течение миллионов лет, кишечная микробиота вносит значительный вклад в физиологию

человека, в частности, играет значительную роль в процессах пищеварения, метаболизма эндогенных и экзогенных соединений, участвует в реализации иммунологических защитных механизмов и предотвращении колонизации желудочно-кишечного тракта патогенными микроорганизмами. Микробиота является своеобразным индикатором макроорганизма, реагируя на физиологические, диетические, климато-географические факторы изменением качественного и количественного состава [17]. Микрофлора кишечника характеризуется определенным стабильным составом, которая называется ядром микробиоты [18].

По предварительным данным, состав микрофлоры человека, по-видимому, определяет принадлежность организма к одному из трех типов. Каждый энтеротип определяется доминирующим видом микроорганизмов и получил соответствующее название: *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. К примеру, энтеротип *Bacteroides* отличается активностью в отношении разложения углеводов, а также способствует выработке витаминов С, В2, В5 и Н. *Ruminococcus*, наоборот, улучшают всасывание углеводов и повышают уровень сахара в крови. Они синтезируют фолиевую кислоту и витамин В1. *Prevotella* в процессе жизнедеятельности разрушают защитный слизистый покров, что, вероятно, предрасполагает к дефектам слизистой кишечника. Следовательно, энтеротип может рассказать об особенностях обмена веществ и указать на предрасположенность к заболеваниям. В мире выполняется ряд крупных исследовательских проектов, включающих метагеномные и геномные исследования микробиоты, которые позволят установить их состав, индивидуальные особенности и взаимосвязь с различными факторами: возрастом, заболеваниями, полом и т.д.

Одним из основных факторов является старение, рассматриваемое как «регрессия физиологических функций» [19].

Снижение численности и видового разнообразия многих полезных анаэробов таких как бактериоиды, бифидобактерии, также изменения со стороны доминирующих представителей кишечной микрофлоры дают понимание снижения функциональности микрофлоры у пожилых лиц.

Одним из первых изменения в составе кишечной микробиоты исследовал Dr. Mitsuoka, он наблюдал, что в пожилом возрасте, снижается уровень бифидобактерий, клостридий, но уровень лактобацилл, колиформных бактерий и энтерококков увеличивается [20]. С тех пор было проведено много исследований, определяющих особенности кишечной микрофлоры в пожилом возрасте. Результат зависит также от метода исследования. Как правило, снижение уровня определенных видов выявлено только в работах с использованием культуральных методов, что возможно, связано с изменением культуральных характеристик микроорганизмов. Норкин с соавторами наблюдали, что уровень *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* был ниже в группе пожилых пациентов в сравнении с данными результатами в группе молодых обследуемых; в то время как уровень *Bacteroides*, *Enterococci*, *Enterobacteria* и *Clostridia* не отличался в обеих группах. А группа ученых под руководством Не (2003) [21] наблюдали высокий уровень *Ruminococcus* и более низкий *Eubacterium* и *Bacteroides*. Mueller et al. (2006) [22] исследовали микробиоту пожилого населения 4 стран Франции, Италии, Германии и Швеции, и обнаружили что возрастные изменения состава микробиоты были различны в разных странах. Региональные изменения бифидобактерий и дрожжевых клеток наблюдали также у взрослого населения Финляндии.

Возрастные изменения в составе кишечной микрофлоры включают увеличение числа факультативных анаэробов, изменения в доминировании видов, в то же время сохраняется стабильность в общем числе анаэробов [23,24].

Одним из распространенных и значимых возрастных изменений является снижение численности бифидобактерий [25]. В то время как в составе микробиоты взрослого организма содержится 4–5 видов рода *Bifidobacterium*, в пожилом возрасте встречается лишь один из доминирующих видов этого рода: *Bifidobacterium adolescentis*, либо фенотипически близкие *Bifidobacterium angulatum* и *Bifidobacterium longum* [26,27]. Одним из объяснений

снижения видового и количественного состава бифидобактерий у пожилых людей является снижение их адгезии из-за изменения химического состава и структуры слизистой оболочки толстой кишки [28,29]. В свою очередь такие изменения ведут к ограничению функциональности и иммунологической реактивности в кишечнике, и повышенной восприимчивости к желудочно-кишечным инфекциям.

Многими авторами показано, что с возрастом изменяется разнообразие видов *Bacteroides* [30,31], в то же время отмечается наличие *Bacteroides thetaiotaomicron* у всех исследуемых [32].

Микроорганизмы рода *Bacteroides* для роста и жизнедеятельности способны использовать широкий спектр различных источников углерода и принимают активное участие в процессе пищеварения большинства полисахаридов в толстом кишечнике [33,34]. Изменения их численности и разнообразия имеет значительные последствия для макроорганизма, вследствие нарушений метаболизма, так и других микроорганизмов микробиоты, находящихся в сложной сети метаболических процессов [35].

С возрастом увеличивается концентрация *Clostridium*, наиболее часто из них в пожилом возрасте встречается *C. difficile*, что, возможно связано госпитальным инфицированием [36,37]. Не et al. наблюдали в микробиоте пожилых высокий уровень концентрации клеток *Ruminococcus* и *Enterobacteriaceae*, наряду с низким уровнем *Eubacterium* и *Bacteroides* [29]. В исследованиях, проводимых группой ученых под руководством Tongeren, было обнаружено, что в микробиоте лиц в возрасте от 70 до 100 лет преобладали *Bacteroides/Prevotella*, *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides* и *Ruminococcus*, однако количественные показатели были аналогичны данным Harmsen et al., в которых исследовалась микробиота здоровых в возрасте от 20 до 55 лет [38,39]. В микробиоте кишечника лиц пожилого возраста установлен рост протеолитических бактерий, таких как *Fusobacteria*, *Propionibacteria* и *Clostridia* [31,40,41], что приводит к развитию гнилостных процессов, особенно у пациентов после антибиотикотерапии, это подтверждается данными о повышении протеолитической активности. Род *Clostridium* включает гетерогенные группы микроорганизмов, с большим разнообразием в потребностях питательных веществ и локализаций. Ljungberg et al. (1990) [42] ранее наблюдали значительное снижение бактерий *Clostridium* после введения ципрофлоксацина в группах пациентов как молодого, так и пожилого возраста. В отличие от других научных публикаций, авторы заявляют, что высокие показатели *Clostridium* в микробиоте кишечника лиц пожилого возраста сопровождаются увеличением видового разнообразия, встречаются чаще виды *Clostridium bifermentans*, *Clostridium clostridioforme*, *Clostridium sordellii* и *Clostridium malenominatum* [31,41,43,44]. В одном случае был обнаружен патогенный представитель *Clostridium difficile*, еще в одном случае *Clostridium sporosphaeroides* [45].

Показано, увеличенное число энтеробактерий, стрептококков, стафилококков и дрожжевых клеток, что, возможно, связано с повышенным содержанием сывороточных антител к комменсальной микрофлоре кишечника, таким как *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* [46].

В дополнении к изменениям микробного состава микробиоты, также наблюдаются изменения в активности микроорганизмов. Благодаря разнообразию их ферментативной активности, кишечная микробиота способна преобразовать различные субстраты, поступающие в кишечник не только в полезные, но и во вредные для организма метаболиты. В результате микробного метаболизма в толстой кишке образуются молочная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты, углекислый газ, водород, вода. Углекислый газ в большой степени преобразуется в ацетат, водород всасывается и выводится через легкие, а органические кислоты утилизируются макроорганизмом, причем значение их для человека трудно переоценить. Одним из основных продуктов кишечных микроорганизмов являются короткоцепочечные жирные (КЦЖК) кислоты, регуляция которых подробно описана Macfarlane (2003) [47] и Wong et al. (2006) [48]. КЦЖК, образованные в результате микробного метаболизма, имеют важное значение как для толстой кишки, так и для макроорганизма в целом в обеспечении энергией, регуляции моторики, поддержании стабильности состава кишечной микрофлоры, регуляции апоптоза клеток эпителия толстой кишки [49,50].

Уменьшение КЦЖК и увеличение концентрации разветвленных жирных кислот, аммония и фенолов во взрослом организме указывают на изменения активности кишечных микробов вплоть до развития неблагоприятных гнилостных процессов [51]. Уменьшение продукции кишечных короткоцепочечных жирных кислот с возрастом является частично ассоциированным с низким потреблением пищевых волокон [52] и антибиотикотерапией [41]. Медленный транзит через кишечник масс влияет на активность микроорганизмов в силу снижения доступности питательных веществ в течение длительного времени и способствует тем самым развитию гнилостных процессов. В результате изменения активности микроорганизмов, рН просвета кишечника повышается, уменьшается растворимость и абсорбция минералов и повышается риск инфекций. Более того, повышение концентрации метаболитов, образующихся в процессе гниения, увеличивает риск развития рака толстой кишки [53].

Хотя, молочная кислота, продуцируемая такими бактериями как *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, в норме утилизируется другими видами микроорганизмов, в организме пожилых людей может накапливаться в толстом кишечнике [54]. В исследованиях Tiisonen et al. (2008) было продемонстрировано увеличение концентрации молочной кислоты и продуцирующих ее бактерий в толстом кишечнике лиц пожилого возраста, наряду со сниженной концентрацией микроорганизмов утилизирующих молочную кислоту *C. coccoides*–*E. rectale* [55].

Большей частью вышеуказанные изменения относятся к возрастным особенностям и отражают лишь общие усредненные черты. Однако вследствие снижения адаптивных возможностей организма в пожилом возрасте, любые неблагоприятные воздействия приводят к формированию патологического состояния, называемого дисбактериозом.

Дисбактериоз наиболее часто характеризуется уменьшением общего числа микробов, иногда до полного исчезновения отдельных видов нормальной микрофлоры, с одновременным преобладанием видов, которые в норме присутствуют в минимальных количествах. Это преобладание может быть длительным или возникать периодически. У пожилых больных дисбактериоз кишечника встречается чаще, чем в молодом возрасте, причем в большем количестве случаев выявляются тяжелые нарушения микробиоценоза (дисбактериоз 2, 3 степени) [56,57,58]. В научной литературе имеются ограниченные сведения об особенностях развития дисбактериоза у лиц старших возрастных групп. До настоящего времени не уточнены клинические проявления дисбактериоза на фоне полиморбидности, являющейся особенностью пациентов старческого возраста [59,60,61].

5.3 ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ПОЛЬЗА ПРОБИОТИКОВ, ПРЕБИОТИКОВ И СИНБИОТИКОВ ДЛЯ ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Целебные свойства молочнокислых бактерий известны издавна, в ряде исследований показана их эффективность после антибиотикотерапии и при коррекции возрастных нарушений микробиоты кишечника [29,44]. Естественно, что *Bifidobacteria* придают важное значение, поскольку их число достигает 10^{10} на грамм сухого веса копрофильтата [62].

С момента, как впервые Мечников предложил употребление ферментированного молока для подавления гнилостных кишечных бактерий, отмечен возрастающий интерес к возможной пользе для здоровья пробиотических микроорганизмов [63,64].

В 2002 году ФАО Организации Объединенных Наций определила пробиотики как «живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах оказывают лечебное действие на организм человека» [65]. Обширные исследования открыли возможность для использования пробиотиков, а также подчеркнули его преимущества в том числе для профилактики и лечения некоторых заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника, непереносимость лактозы. Широкий спектр различных пробиотических

продуктов питания (молочные и хлебобулочные изделия), медицинских препаратов и диетических добавок позволил значительно увеличить число потребителей.

В 2008 году глобальный рынок пробиотиков (включая продукты питания и добавки) составил более 15,7 миллиардов долларов. В США, Западной Европе и Японии на их долю приходится более 70% от общего числа. С 2003 года мировой рынок пробиотиков удвоился [66], и по оценкам специалистов, к 2014 году достигнет 31,2 млрд. долларов США, что по сравнению с 2009 годом возрастет в среднем на 11,7% [67].

Одной из основных причин темпов роста рынка пробиотиков является повышение эффективности пробиотических микроорганизмов и иных ингредиентов, которые усиливают био-терапевтические свойства конечного продукта. Одним из основных бенефициаров пробиотиков, является старение, так как возраст и неправильное питание—это важные факторы, ответственные за дисбаланс кишечной микрофлоры и пробиотики незаменимы для решения данной проблемы. Кроме того, отмечено увеличение потребительского спроса на продукцию, обладающей способностью предотвращать нарушения пищеварительных функций и стимулировать иммунную систему [67].

Американская Академия Микробиологии в ноябре 2005 г. провела коллоквиум, в котором участвовало 38 специалистов в различных областях. Обсуждались вопросы взаимосвязи между микроорганизмами, иммунитетом и болезнями, доказательные данные в отношении лечебных свойств пробиотиков и возможные перспективы их использования [68,69].

Тщательное изучение в экспериментальных и клинических условиях демонстрировало определённые эффекты пробиотиков, но эффективность и воспроизводимость лечебных мероприятий с использованием пробиотиков ещё не подтверждены.

Пробиотики, в основном, применяются в качестве профилактических средств и сопутствующей терапии, и не являются основным лечением заболеваний. В будущем возможно расширение показаний для применения пробиотиков [70,71]:

- биотерапия с использованием антибиотикочувствительных бактерий для замещения резистентных;
- предотвращение транслокации патогенных бактерий с кожи и слизистых во внутреннюю среду организма;
- способствование более быстрому наращиванию массы тела;
- эрадикация некоторых видов бактерий из организма, например, *Helicobacter pylori* у пациентов с язвой желудка;
- восстановление состава микрофлоры после лечения антибиотиками;
- изменение состава микрофлоры кишечника в соответствии с особенностями диеты;
- улучшение метаболизма оксалатов с целью снижения частоты образования камней в почках и мочевом пузыре;
- разрушение потенциально опасных химических веществ, особенно в случаях их постоянного воздействия на организм, например, на работе;
- подавление патогенных *S.aureus* и *Clostridium difficile* у стационарных пациентов;
- профилактика инфекций мочевого пузыря.

Учитывая потенциальную опасность, связанную с применением живых микроорганизмов, в том числе развитие инфекции, перспективным шагом является замена живых микроорганизмов на отдельные компоненты микробных клеток и продукты обмена бактерий. Такой подход может оказаться более эффективным. Когда будут выявлены биоактивные молекулы, обеспечивающие действие эффективных пробиотиков, именно эти молекулы можно будет использовать в очищенном виде. К продуктам метаболизма, полученным из бактерий, входящих в состав пробиотиков, которые можно использовать с лечебной целью, относятся короткоцепочечные жирные кислоты, пептидогликан клеточной стенки и ДНК.

В настоящее время в США ни один пробиотик не зарегистрирован как биологический препарат, используемый для лечения, профилактики или диагностики какого-либо заболевания человека. Пробиотики производятся в соответствии с нормами, разработанными для пищевых продуктов, а не в соответствии с более строгими нормами для биологических препаратов [72]. Доступные пробиотики зачастую характеризуются ненадёжным качеством. Микроорганизм, указанный на этикетке, может и не содержаться в продукте, либо присутствовать в небольшом количестве.

Поиск микроорганизмов, которые можно использовать в качестве пробиотиков, представляет собой длительный и сложный процесс. Состав пробиотика должен быть, в первую очередь, безопасным. Микроорганизм не должен быть патогенным, и особое внимание должно уделяться возможности развития инфекции и лиц с иммунодефицитом. Культура, входящая в состав пробиотика, не должна нести плазмид, содержащих гены, ответственные за антибиотикорезистентность, поскольку эти гены могут быть переданы патогенным микробам в организме пациента. Микроорганизмы должны быть устойчивы к действию кислоты и желчи, чтобы достичь предполагаемой зоны колонизации. Необходимо использование *in vitro* и *in vivo* моделей для уточнения механизма действия пробиотиков [65].

На современном этапе необходимо проведение тщательно спланированных (рандомизированных, плацебо контролируемых) клинических испытаний пробиотиков, в которых будет широко исследоваться микрофлора пациентов, будут чётко определены конечные точки, и подробно проинформированные пациенты будут согласны принимать лечение.

Каждый приписываемый пробиоту эффект необходимо связать с конкретным штаммом, входящим в его состав. Эффекты, свойственные определённому штамму, не должны переноситься на другие штаммы этого же вида. Необходимо изучение механизмов действия каждого пробиотика, чтобы выяснить, можно ли общими механизмами объяснить их активность при различных физиологических и патологических состояниях.

Микроорганизмы играют важную роль в поддержании нашего здоровья. Несмотря на это, в широких слоях населения, в частности в США, царит страх перед микробами, которые рассматриваются как «грязь», которой не должно быть в организме и в доме. На это неправильное представление необходимо воздействовать с помощью общественных образовательных программ [65].

Бактерии в организме неизбежно взаимодействуют друг с другом, и это взаимодействие может играть решающую роль в поддержании здоровья. Способность пробиотиков вмешиваться в эти взаимодействия делает необходимым изучение разных типов нормальной микрофлоры (включая маленьких детей, пожилых и людей с иммунодефицитом), чтобы убедиться в безопасности назначаемых пробиотиков. Необходимо понимание фундаментальных основ экологии микроорганизмов.

В связи с увеличивающейся резистентностью кишечных патогенов к антибиотикам в последнее время появилась необходимость поиска новых методов лечения диареи у детей. В настоящее время разрабатываются методы вакцинации против кишечных инфекций, таких как холера, ротавирусная инфекция. Кроме того, фармацевтические компании ведут поиск новых антимикробных препаратов для лечения диареи [73].

Другой перспективным методом лечения диареи является использование пробиотиков или непатогенных микроорганизмов, колонизирующих стенку кишечника и ограничивающих избыточный рост патогенных бактерий. Конкуренция за рецепторы слизистой уменьшает адгезию и рост энтеротоксичных грамотрицательных анаэробов и энтеропатогенных вирусов, позволяя более «полезным» бактериям размножаться на поверхности слизистой.

Пробиотики, такие как лактобактерии и бифидобактерии, секретируют вещества, обладающие антибактериальными свойствами и подавляющие жизнедеятельность кишечных патогенов, повышенная продукция летучих жирных кислот. Снижение кислотности кишечного содержимого также может подавлять размножение кишечных патогенов. Некоторые

препараты пробиотиков, как, например, *Lactobacillus GG*, обладают иммуномодулирующим эффектом и могут уменьшать выраженность воспаления в кишечной стенке.

К настоящему моменту несколько исследований продемонстрировали преимущества использования пробиотиков в педиатрической практике при применении как в стационаре, так и амбулаторных условиях. Однако проведенные исследования имели различный дизайн и использовали разные антибиотики, что затрудняет сравнение результатов. Ученые из педиатрической клиники г. Бостон и Гарвардского университета в сотрудничестве с учеными из медицинского университета г. Нью-Йорк (США) провели исследование, позволившее доказать, что применение пробиотиков у детей младше 5 лет сокращает продолжительность диареи [74].

В опубликованной в журнале *Digestive Diseases and Sciences* статье приведены результаты мета-анализа исследований, посвященных использованию пробиотиков для лечения диареи у детей. В последнее время было проведено достаточно много подобных исследований, однако большинство из них были неконтролируемыми и нерандомизированными. В 18 исследованиях, имевших адекватный дизайн (контроль и рандомизацию), было показано уменьшение продолжительности диареи при лечении пробиотиками совместно со стандартной пероральной регидратацией [73]. По результатам мета-анализа, проведенного исследователями из Великобритании, пробиотики, в частности дрожжевые грибки и лактобактерии, помогают предотвратить антибиотикоассоциированную диарею.

Пробиотики—это препараты, содержащие живые микроорганизмы, способствующие поддержанию микробного баланса в макроорганизме, а, согласно сообщению в июньском номере *British Medical Journal*, пробиотики могут быть эффективны при кишечных и вагинальных инфекциях. По мнению исследователей, нет ничего нового в применении живых бактерий для лечения антибиотикоассоциированных диарей [75]. Однако их использование в клинической практике ограничено. Применение живых организмов несет ряд преимуществ, и врачам следует задуматься над привлечением этих агентов для профилактики антибиотикоассоциированных диарей.

Доктор D'Souza и его коллеги из Imperial College School of Medicine, Лондон, провели поиск рандомизированных контролируемых исследований в MEDLINE и Кокрановской библиотеке рандомизированных исследований, опубликованных в период с 1966 по 2000 гг., в которых сравнивалось применение пробиотиков и плацебо [75].

Из девяти обнаруженных исследований в двух изучалось применение пробиотиков у детей. В четырех случаях использовались дрожжевые грибки (обычно сахаромикеты), еще в четырех—лактобактерии, и в одном применялись штаммы энтерококков, продуцировавшие молочную кислоту. В трех исследованиях применялась комбинация пробиотических штаммов бактерий. Во всех девяти случаях пробиотики назначались вместе с антибиотиками, в то время как контрольная группа получала антибиотики и плацебо.

Ученые суммировали полученные данные и выявили преимущества терапии пробиотиками. Оказалось, что количество случаев диареи, вызванной антибиотиками, было ниже на 63% процента по сравнению с контрольной группой, причем прием дрожжевых грибов снизил частоту возникновения диареи на 61%, а лактобактерий—на 66%.

Кроме того, пробиотики становятся все более доступными для населения, а их применение обходится дешевле, чем применение антибиотиков для лечения таких диарей. По мнению авторов обзора, применение пробиотиков может снизить длительность пребывания пациентов в стационаре. Проведенные исследования доказали, что пробиотики эффективны для профилактики диареи, однако число таких клинических испытаний невелико и существует потребность в проведении дальнейших контролируемых клинических исследований по применению различных пробиотиков для профилактики и лечения данного состояния [76].

Спектр пробиотических свойств зависит от метаболических характеристик, поверхностных молекул или секретируемых компонентов клетки. Могут иметь значение даже такие неотъемлемые компоненты, как ДНК или пептидогликан. Индивидуальное сочетание таких

свойств в определенном пробиотическом штамме определяет конкретные механизмы пробиотического действия и, как следствие, его эффективное применение для профилактики и/или лечения заболеваний.

Казахстан обладает огромным потенциалом пробиотических продуктов, таких продуктов как кумыс, шубат, айран, курт, сыр. С древних времен кумыс применяли как противоядие, так как он обладает способностью выводить токсины. На сегодняшний день кумысолечение применяется при легочном туберкулезе, анемии, рахите, при сахарном мочеизнурении, ожирении, при нервных болезнях, при воспалительных заболеваниях желудка и кишечника. Кумыс называют напитком долголетия. Не менее целебными свойствами обладает кисломолочный напиток шубат, есть специализированные учреждения, где проводят курсы лечения шубатом.

Использование терапевтического потенциала перечисленных продуктов посредством исследования механизмов пробиотических базовых штаммов, является актуальным и значимым.

Пробиотики—живые микроорганизмы, приём которых оказывает положительное воздействие на здоровье,—широко используются в настоящее время, в том числе для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи; однако, вопрос о способности данных микроорганизмов выживать при их одновременном приёме с антибактериальными препаратами остается открытым.

В ходе микробиологического исследования, выполненного M.R. D'Aimmo и соавт. (Италия), изучалась чувствительность бактерий-пробиотиков, входящих в состав ряда коммерческих молочных продуктов и лекарственных препаратов [75]. На основании проведённого исследования можно предположить, что целесообразность одновременного применения пробиотиков (в частности, лакто- и бифидобактерий) с большинством используемых в клинической практике антибиотиков сомнительна, поскольку пробиотические микроорганизмы чувствительны ко многим антимикробным препаратам.

Лактобациллы, бифидобактерии являются представителями нормальной микрофлоры человека, теплокровных животных, которая рассматривается как качественное и количественное соотношение популяций микробов отдельных органов и систем, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие организма хозяина [77].

Известно стимулирующее влияние симбионтной лактофлоры на водно-солевой обмен, метаболизм углеводов, белков, липидов, нуклеиновых кислот, стероидов и других физиологически активных соединений. Лактобактерии обладают такими биологическими свойствами как антагонистическая, колонизирующая активности, кислотообразование, антибиотикоустойчивость, иммуностимуляция, противоопухолевые, антимуtagenные и холестеринутилизующие свойства [78,79,80,81,82,83,84,85,86]. Ингибирующая активность лактобактерий к условно-патогенным, патогенным микроорганизмам, дрожжам, вирусам связана с образованием ими антибиотикоподобных субстанций (бактериоцинов), выработкой молочной кислоты, спирта, лизоцима, перекиси водорода и способности к адгезии [87]. Лактобациллы устойчивы к действию лизоцима, пищеварительных ферментов, кислот и желчи [88,89,90,91,92]. Высокая адгезивность к слизистым оболочкам и слабовыраженная антигенная нагрузка лактобактерий способствует развитию тесных ассоциативных связей со слизистыми, вплоть до образования поверхностного защитного биослоя.

Имеются сведения о том, что молочнокислые бактерии являются поставщиками ряда незаменимых аминокислот и витаминов, установлена их способность нейтрализовать негативные последствия наследственных дефектов в ферментных системах макроорганизма [93,94].

Молочнокислые бактерии до настоящего времени остаются одними из самых широко используемых пробиотических микроорганизмов. Широкое распространение в производстве продуктов для функционального питания наряду с бифидобактериями, получили *Lactobacillus spp* [95].

В последние годы возрос интерес к ферментированным продуктам с пробиотиками. Из результатов исследований выявлено, что некоторые пробиотические штаммы способны изменять активность микрофлоры кишечника, повышая коэффициент выживаемости бифидобактерий [96].

В последнее время растет количество исследований, демонстрирующих иммуномодулирующие эффекты пробиотиков [93,94], которое проявляется в стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, синтеза иммуноглобулинов, образования интерферонов, интерлейкинов и фактора некроза опухолей [97,98,99].

Возможно, сами пробиотические бактерии и продукты их обмена абсорбируются М-клетками и переносятся в глубжележащие лимфатические фолликулы, где они взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками [100], такими как макрофаги и Т-клетки. Эти взаимодействия вызывают продукцию цитокинов, оказывающих разнообразные эффекты на иммунные и неиммунные клетки [101].

При изучении влияния *L. plantarum*, *L. rhamnosus* и *L. paracasei ssp* на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови (МНПК) выявлено, что все исследуемые бактерии повышают секрецию ИЛ-12. Цитокины взаимодействуют с защитной системой человека прямо и опосредованно. Интерфероны подавляют репликацию вируса, стимулируют экспрессию антигенов HLA I и II классов, стимулируют Т-хелперы, активизируют макрофаги и усиливают иммуногенность вакцин. ИЛ-1 стимулирует Т- и В-клеточную пролиферацию. ИЛ-6 вызывает дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, а ТНФ- α имеет цитотоксический эффект на опухолевые клетки [101].

Активно изучается влияние пробиотиков на гуморальное звено иммунитета. Пробиотики способны повышать резистентность животных к патогенным вирусам в эксперименте. Показано, что интрагастральное введение *L. casei* и *L. acidophilus* мышам сопровождалось увеличением количества плазматических клеток, усилением синтеза антител к вирусу гриппа и ротавирусу [102,103,104,105], а также увеличением синтеза IgA и IgM на слизистых оболочках бронхов [106].

Выявлена способность пробиотиков направленно активировать NK-лимфоциты. Так, при инкубации лактобацилл с моноцитами человека маркеры активации CD69 та CD25 определялись только на NK-лимфоцитах. Также доказано, что введение *L. casei* (штамм Shirota) интраназально и внутрь мышам стимулирует функциональную активность NK-лимфоцитов периферической крови и органов дыхания [107]. В некоторых исследованиях [104] доказано, что иммуностимулирующий эффект пробиотиков зависит от дозы бактерий. Наибольший уровень Ig-продуцентов в стенке тонкой кишки наблюдался при интрагастральном введении бифидобактерий и лактобацилл в дозе 5×10^{10} микробных тел.

Доказано, что добавление в культуру лимфоцитов *L. paracasei* (NCC2461) угнетало пролиферацию CD4⁺-лимфоцитов, что сопровождалось увеличением уровня противовоспалительных цитокинов: ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β (ТФР- β).

Сегодня доказана антиканцерогенная роль многих пробиотических штаммов [108]. Противоопухолевая активность выявлена у *L. casei*, *L. acidophilus* [109]. В основе антиканцерогенного действия лактобацилл лежат механизмы инактивации проканцерогенов, содержащихся в пище, угнетение активности ферментов, продуцирующих мутагены, стимуляция иммунных механизмов противоопухолевой защиты, продукция соединений, способных ингибировать пролиферацию опухолевых клеток. Возможно, это обусловлено полисахаридами клеточной стенки лактобацилл и выделяемыми во внешнюю среду полисахаридами.

Под влиянием пробиотиков наблюдается снижение в фекалиях промоторов опухолевого роста таких как свободные амины, азоредуктазы, нитроредуктазы и другие. Снижение pH кишечного содержимого уменьшает образование вторичных желчных кислот и частоту возникновения рака. Известно участие лактобацилл в биотрансформации желчных кислот и стероидных гормонов, щавелевой кислоты, контроле уровня сывороточного холестерина и сахара крови [110,111,112,113].

Японский исследователь Хидеки Ишикава [114] в рамках клинического исследования показал вероятность предотвращения повторного развития онкопатологий при потреблении *Lactobacillus spp* Shirota. Результаты исследования указывают на то, что применение *Lactobacillus spp* Shirota предотвращает развитие колоректального рака с умеренной и тяжелой атипией и позволяют рекомендовать использование *Lactobacillus spp* Shirota для профилактики рака прямой кишки.

Была показана противоопухолевая активность *Lactobacillus spp* на карциноме легких Люиса, меланоме и гепатоме линейных мышей [115,116].

Пробиотики обладают наиболее высокой противоопухолевой активностью в отношении сарком. Назначение 58 больным с раком мочевого пузыря пробиотиков в течение года снизило в 1,8 раз риск рецидива опухоли после проведенного специфического лечения по сравнению с контрольной группой.

Имеются данные, что ряд представителей нормальной микрофлоры способны разрушать холестерин, используя его как источник энергии. Некоторые штаммы лактобацилл влияют на уровень холестерина сыворотки крови, например, штамм GG *Lactobacillus spp*. При клиническом изучении этого штамма, проведенном у 35 добровольцев в течение 2 недель получавших кисло-молочный продукт, ферментированный этим штаммом, установлено значительное снижение уровня холестерина в плазме крови [117].

Некоторые исследования показали, что штамм GG *L. casei* может стабилизировать мукозный барьер кишечника, снижать воспалительные процессы в кишечнике у пациентов с атрофическим дерматитом и пищевой аллергией, нормализовать иммунологические сдвиги, предотвращать абсорбцию пищевых антигенов, ликвидировать повышенную проницаемость слизистой кишечника [118,119].

Существуют убедительные данные, что некоторые пробиотические штаммы уменьшают риск камнеобразования в почках, обладая оксалатмодифицирующей активностью. Доказано, что снижают экскрецию оксалатов с мочой *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *Lactobacillus spp*, *L. delbrueckii*, *L. fermentum*, *L. helveticus*.

Получены данные о влиянии пробиотиков на артериальное давление. Отмечено снижение артериального давления у больных гипертензией на фоне приема *Lactobacillus spp*. Как полагают, субстанцией, ответственной за гипотензивный эффект, присутствующей в экстрактах лизатов клеточных стенок *L. casei*, оказался полисахарид-гликопептидный комплекс, названный SG-i, с молекулярным весом порядка 180 000. При назначении SG-I внутрь больному в дозе от 1 до 10 мг/кг массы получено значительное снижение артериального давления [120,121].

Пробиотические бактерии обладают определенной протеолитической активностью, обусловливаемой действием протеиназ, пептидаз. Протеолитическую активность проявляют как кокковые формы, так и термофильные палочки и стрептобактерии. В процессе протеолиза белков молока, особенно в начале культивирования штаммов в молоке, происходит накопление главным образом аминокислот, пептидов. Молочнокислые палочковидные бактерии обладают большей протеолитической активностью, чем кокковые формы. Так, *L.bulgaricus*, *Lactobacillus spp* могут переводить до 25–30% казеина в растворимую форму, тогда как *Str. cremoris* и *Str.lactis*—15–17%.

Таким образом, пробиотические бактерии обладают различными биологическими свойствами, активно участвуют в обменных и регуляторных процессах макроорганизма и представляют интерес как объект изучения для разработки пробиотических препаратов, продуктов функционального питания для коррекции микробиологических нарушений.

Анализ научных результатов, опубликованных в ведущих изданиях, позволяет выделить основные три проблемы пожилого возраста: нарушения питания, застойные явления в кишечнике и снижение эффективности иммунной системы, могут быть решены ежедневным потреблением пробиотических продуктов.

Старение само относительно незначительно отражается на функциях ЖКТ, но благодаря снижению адаптивных способностей желудочно-кишечного тракта, пожилые люди не так быстро выздоравливают от болезней [122,123]. Снижение адаптивной способности также снижает толерантность к лекарственным препаратам [124]. Снижение времени опорожнения желудка вызывает увеличение насыщения и более высокий риск несбалансированного питания у пожилых [125].

Снижение порога жажды также имеет негативное влияние на процесс дефекации и водный баланс организма [126]. В связи со снижением вкусовых ощущений, пожилые потребляют обычно меньше клетчатки [52], но не меньше крахмала углеводов, что приводит к снижению микробной ферментации в толстой кишке [127].

Распространённой проблемой у пожилых людей является снижение функции кишечника. Это может быть вызвано снижением физической активности, снижением потребления волокна, снижением потребления воды или снижением моторики кишечника, или, по-видимому, возможна любая комбинация приведённых выше причин. Пробиотики используют для облегчения процесса дефекации. Ouwehand и соавт. (2002) [128] наблюдали, что потребление комбинации пробиотиков *L. rhamnosus* Lc-705 and *P. freudenreichii* subsp. *shermanii* JS увеличивает частоту дефекации с 2, 1 до 2,6 раз в неделю.

Исследования, демонстрирующие применение пробиотиков и синбиотиков в качестве дополнительной терапии пожилых людей, ограничены. В 2005 году группой ученых Университета Данди (Великобритания) проведены плацебо-контролируемые исследования на группе добровольцев пожилого возраста, где показано, употребление пробиотического препарата, содержащего *B. lactis* BL-01 и *B. bifidum* BB-02 в сочетании с пребиотиком инулин, привело к увеличению в копрофильтратах общего числа бифидобактерий, лактобацилл [129]. Более того, детальный состав видового разнообразия бифидобактерий показал присутствие видов, не вводимых в составе пробиотика, в частности *B. adolescentis*, *B. angulatum* и *Bifidobacterium dentium*. Хотя данные исследования проводились на группе здоровых людей, полученные результаты свидетельствуют о потенциале применения пробиотических препаратов в группе с серьезными нарушениями, особенно принимающих антибиотическую терапию. Дополнительные исследования микрофлоры показали, высеив бифидобактерий в течение 3 недель после прекращения приема пробиотиков. Полученные результаты свидетельствуют не только о заместительном механизме корректирующего действия, но и бифидогенных свойствах препарата, стимулирующих рост собственной микрофлоры, что скорее всего связано пребиотическим компонентом.

Концепция пребиотиков появилась значительно позднее, чем пробиотиков, они представляют собой химические субстанции, обычно олигосахариды, специфически действующие и стимулирующие рост кишечной микрофлоры. Выбор пребиотиков основан на их неусвояемости макроорганизмом и тем, что они не метаболизируются непровиотическими представителями кишечной микрофлоры такими как *Bacteroides spp* и *Escherichia coli*. Пробиотики естественным путем поступают в организм с грудным молоком, они присутствуют в некоторых овощах, (например топинамбур), а также существуют синтетические олигосахариды на основе фруктозы или галактозы [130]. Последние могут применяться в составе функциональных продуктов питания или в сочетании с пробиотиками. В качестве пребиотических субстанций в составе пробиотических препаратов применяют фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, инулин, лактулоза [131,132]. Пробиотики являются субстратом для бифидобактерий, лактобактерий, которые катаболизируют их в молекулы меньших размеров, создавая осмотический эффект, и тем самым оказывая слабительный эффект [133,134,135].

Распространенными формами комплексных про- пребиотических препаратов являются пищевые добавки, содержащие сублимированные бактерии в виде капсул, таблеток или

порошков. Наиболее популярным пробиотическим продуктом является йогурт, приготовленный на основе ферментирования коровьего или козьего молока с преобразованием лактозы в молочную кислоту и добавлением пробиотических микроорганизмов. Как правило, йогурты, содержащие пробиотические организмы, принято называть био йогуртами. Некоторые пробиотические препараты также содержат пребиотики фрукто-олигосахариды и галакто-олигосахариды.

Известным фактом является, что применение ферментированных молочных продуктов, частично решает проблему непереносимости лактозы, вследствие низкого уровня β -галактозидазы в кишечной слизи, что усугубляется с возрастом, а длительное потребление био йогуртов является превентивной мерой развития остеопороза [136].

Качественные и количественные изменения состава кишечной микрофлоры способствуют снижению моторики кишечника, в результате чего развиваются запоры. Прежде всего это явление связывают со сниженной концентрацией бифидобактерий, еще в 1935 году было продемонстрировано, что применение молочнокислых бактерий облегчает запоры. Исследователями показано, улучшение процессов дефекации у японских рабочих, длительное время применявших йогурты с бифидобактериями. Группа ученых под руководством N.Ouwehand обнаружили, что коммерчески доступные пробиотики, содержащие *L. rhamnosus* LC705 и *Propionibacter freundreichii* JS на 24% увеличили частоту дефекации в группе пожилых пациентов. Это также находит подтверждение в работах N. Matsumoto, N. Salminen, N. Umesaki [137,138,139,140,141].

Как ранее упоминалось, старение сопровождается редукцией иммунной системы [142], что проявляется в увеличении инфекционных процессов, аутоиммунных заболеваниях, новообразованиях, постепенно подтачивающих человека. На основе изучения редукции иммунной системы и корреляции этих процессов с возрастными изменениями организма в целом, формулируется иммунологическая теория старения. Первые постулаты иммунологической теории были предложены Ф. Бернетом в 50-60 гг. В дальнейшем теория получила развитие в трудах R. Walford, Makinodan, J.H. Humphrey, R.G. White Miller, В.И. Иоффе, В.М. Анисимова, В.Х. Хавинсона и других.

Способность организма к выработке эффективной реакции на болезнь снижается с возрастом, этот феномен известен как «immunosenescence»—старение иммунной системы. Наиболее угнетенным считается клеточный иммунитет, уменьшено число циркулирующих CD3-лимфоцитов и снижена активность естественных киллерных клеток.

Различные пробиотические бактерии, включая йогуртные организмы, *L. johnsonii* La1, *L. acidophilus*, *L. casei* и *B. lactis* Bb12 продемонстрировали в различных экспериментах, *in vitro* и *in vivo* иммуностимулирующие свойства, включая модуляцию продукции цитокинов, увеличение фагоцитарной активности, адьювантный эффект на специфический гуморальный ответ, функцию Т-лимфоцитов и активность естественных киллерных клеток.

Описан позитивный эффект применения трехнедельного курса *L. rhamnosus* HN001 в группе пациентов пожилого возраста, было обнаружено значительное превышение уровня α -интерферона, общего числа лимфоцитов, циркулирующих клеток CD4+ и CD25+. Особый интерес представляет улучшение иммунологической функции в группе пациентов старше 70 лет [143].

В другом исследовании, проведенном группой ученых под руководством Guigoz, показано, что потребление пребиотика фруктоолигосахаридов в течение 3 недель привело к увеличению числа бифидобактерий, общего числа лимфоцитов, клеток CD4 и CD8. Неожиданным было обнаружение падения фагоцитарной активности полиморфноядерных и моноцитов, а также снижения экспрессии интерлейкина—6 моноцитами периферической крови.

Интересными представляются где установлено, что трехнедельное употребление био йогурта с *L. casei* приводит к снижению уровня заболеваемости «зимними инфекциями»

(желудочно-кишечными или респираторными) в группе пожилых пациентов на 20% в сравнении с контрольной группой. Пожалуй, одним из доказательств о взаимосвязи микробиоты с иммунной системой являются данные клинических исследований у пожилых пациентов, где применение пробиотиков улучшили показатели иммунной системы. Некоторые исследования описали также значительное повышение фагоцитарной активности [144,145,146,147,148,149].

У пожилых людей возрастает восприимчивость к ряду заболеваний. особенно, период восстановления после инфекционного заболевания удлиняется, предрасполагая к реинфекции или новой инфекции. Применение пробиотиков с *Lactobacillus casei* в течение 3 недель изучено в группе из 360 пациентов старше 60 лет с желудочно-кишечной и респираторной инфекцией. Результаты показали сокращение продолжительности заболеваний на 20% [150].

При старении важную роль имеют место латентные инфекции [151]. Такие вялотекущие процессы, а также хронические воспалительные заболевания, стрессовые состояния способствуют преждевременному старению организма [152,153,154,155]. Ослабление иммунной системы также связано с повышенным риском развития хронических заболеваний, такие как аутоиммунные процессы, атеросклероз, сахарный диабет, и даже болезнь Альцгеймера [156].

Провоспалительные цитокины взаимодействуют с продукцией специфических пептидов связанных с патологией Альцгеймера, подразумевая хроническое воспалительное состояние у пожилых либо повышенную циркуляцию воспалительных факторов таких как интерлейкина-6, С-реактивного белка, которые и способствуют развитию болезни Альцгеймера. Повышенные концентрации интерлейкина-6, С-реактивного белка в крови описаны также у лиц с избыточным весом [157,158]. Эти факторы ассоциированы с риском развития сахарного диабета и с повышенной смертностью [159]. Как показали некоторые клинические исследования, применение пробиотиков и пребиотиков снижают воспалительные биомаркеры у пожилых. В частности, присутствие определенных видов бифидобактерий в копрофильtrate может быть связано со снижением сывороточного интерлейкина-10, фактора некроза опухоли, или снижением уровня экспрессии фактора некроза опухоли или интерлейкина-6 в периферической крови [160,161]. Различные звенья иммунной системы поражаются различно. Старение, как показано, ассоциировано, прежде всего, с поражением клеточного звена иммунитета [162]. Особенно как описано, снижение функции CD4+ Т клеток или сокращение CD8 клеток посредством изменения регуляции влияют на всю иммунную систему [163,164]. Снижение функции Т-клеток может прогрессивно ухудшиться в течение всей жизни [165]. Снижение функции клеточного иммунитета может привести к увеличению антитело-ассоциированного ответа у взрослых [166,167]. Как показано в ряде клинических исследований, применение пробиотиков сокращает продолжительность зимних инфекций [168].

Ежедневное потребление *L. rhamnosus* HN001 и *B. lactis* пожилыми пациентами в возрасте старше 69 лет в течение 6 недель продемонстрировало повышение функциональной активности фагоцитарных клеток периферической крови на фоне инфицированности золотистым стафилококком [169]. Потребление более низких доз пробиотика в течение короткого промежутка времени оказалось достаточным для получения аналогичного эффекта. Исследования на 50 пациентах в возрасте 60 лет продемонстрировали после 3-х недельного курса пробиотика *B. lactis* HN019, увеличение фагоцитоза, стимулированного опухолевыми клетками K562 и митогеном [146], а у 30 пациентов в возрасте 69 лет, повышало фагоцитарную активность, индуцированную *Escherichia coli* и опухолевыми клетками K562 [129]. Комбинации *B. lactis* HN019 и *L. rhamnosus* HN001 продемонстрировали у 27 пациентов в возрасте старше 69 лет после 3-х недельного потребления повышение противоопухолевой активности натуральных киллерных клеток [147].

В исследованиях на 51 пациенте старше 65 лет, применявших дважды в день комбинацию *L. acidophilus* NCFM и лактитол, показано, улучшение местного иммунного статуса

кишечника, проявляющееся повышенной концентрацией простагландина E2, способствующего росту эпителиальных клеток и обладающего протективным действием. Особенно это важно, при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Увеличение концентрации простагландина E2, который как правило снижен в пожилом возрасте, также связан с улучшением моторной функции кишечника [169].

Важно, что присутствие *B. longum* и *B. Lactis* в копрофильtrate коррелирует с пониженными концентрациями интерлейкина-10, а *B. lactis* с пониженной концентрацией фактора некроза опухоли (Ouwehand et al., 2008) [139]. Клинические исследования вовлекли 360 пациентов старше 60 лет имеющих в анамнезе частые расстройства ЖКТ, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, бронхолегочные заболевания. После ежедневного потребления пробиотика *Lactobacillus casei* DN-114 001, установлено сокращение продолжительности периода заболевания на 20% в сравнении с данными в контрольной группе, однако частота заболеваемости не изменилась [150].

Ещё одним аспектом использования пробиотиков является профилактика рака толстой кишки. Известно, что микрофлора толстой кишки участвует в возникновении колоректального рака [170]. Представители кишечной микрофлоры в процессе метаболизма способны выделять вещества, обладающие генотоксической, канцерогенной активностью, что связано с нарушением микробного равновесия или пищевыми факторами [171]. Данное заключение стимулировало проведение исследований по мониторингу пищевых факторов, благотворно модулирующих кишечную микрофлору. Исследования показали, что пребиотики и пробиотики могут модулировать метаболизм микрофлоры. Обзор имеющихся данных (значительно больше получено в исследованиях на животных, чем на людях) по защитному действию этих факторов при раке толстой кишки представлен в ряде работ, где показано, что штаммы бактерий, выделяющих молочную кислоту, и некоторые пребиотики, ингибируют повреждения ДНК, вызванные канцерогенами, при раке толстой кишки у крыс, и что и пробиотики, и пребиотики подавляют предраковые изменения в толстой кишке крыс, получавших химические канцерогены [172,173]. Кроме того, существуют доказательства, что синбиотики (комбинация пробиотиков и пребиотиков) более эффективны, чем пробиотики или пребиотики, применяемые отдельно, и что смесь штаммов пробиотиков может быть более эффективной, чем взятые по отдельности [174]. Несмотря на приведенные данные экспериментальных исследований, механизмы действия пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков окончательно не раскрыты, но есть достаточно оснований считать использование их может представлять обоснованный способ химиопрофилактики рака толстой кишки у человека.

5.4 МЕХАНИЗМЫ ПРОБИОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Можно выделить несколько наиболее часто описываемых механизмов пробиотического действия. Во-первых, пробиотики модулируют защитные механизмы макроорганизма, включая как врожденный, так и приобретенный иммунитет. Это имеет важное значение для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, а также для лечения (хронических) воспалительных заболеваний пищеварительного тракта. Во-вторых, пробиотики могут также ингибировать микроорганизмы, как синантропные, так и патогенные, что имеет важное значение для профилактики и лечения инфекций и восстановления микробного равновесия в кишечнике. И, наконец, в третьих, пробиотические эффекты основаны на инактивации токсинов и детоксикации макроорганизма. Все три механизма пробиотического действия, по всей вероятности, участвуют в защите от инфекционных агентов, профилактике рака и стабилизации и восстановлении физиологического равновесия между кишечной микробиотой и макроорганизмом. Вместе с тем следует подчеркнуть, что, один пробиотик не

проявляет одновременно все три механизма, по крайней мере, не до такой степени, что оно может быть средством для профилактики или лечения всех видов болезней.

Продукция антибиотиков и антибиотикоподобных веществ. Для лактобацилл характерно продуцирование низкомолекулярных бактериоцинов, представляющих собой антимикробные пептиды. Их делят на группы: бактериоцины, включающие посттрансляционно-модифицированные аминокислоты - лантибиотики; бактериоцины, включающие один дисульфидный мостик - цистибиотики; бактериоцины с единственным SH остатком - тиолбиотики; бактериоцины без цистеинового остатка. Кроме бактериоцинов, пробиотики способны продуцировать определенные антибиотические вещества. Имеются публикации о продукции штаммом *Lactobacillus reuteri* антибиотика реутерина (3-hydroxypropionaldehyde). Реутерин это антибиотик широкого спектра действия, активен по отношению к грамположительным, грамотрицательным бактериям, патогенам грибковой природы, а также вирусам и простейшим [175]. Специфические антимикробные функции являются свойством протеинов (молекулярной массой более 20 кДа), принадлежащих к семейству бактериоцинов. Как правило, такие вещества продуцируются грамположительными бактериями, однако, могут продуцироваться и грамотрицательными. Продукция бактериоцинов, обладающих активностью по отношению, как к грамположительным, так и грамотрицательным бактериям, является доказанным [176].

Кроме того, пробиотические бактерии способны продуцировать так называемые деконъюгированные жирные кислоты, которые являются производными желчных солей. Деконъюгированные жирные кислоты демонстрируют более сильную антимикробную активность по сравнению с солями желчных кислот, продуцируемыми макроорганизмом.

Конкуренция за ограниченные ресурсы. Важным примером лимитирующей субстанции является железо. Но для почти всех бактерий железо является необходимым элементом, за исключением лактобацилл. Они не нуждаются в железе в своей жизнедеятельности. Это может быть решающим преимуществом в конкуренции с другими микроорганизмами, которые зависят от данного питательного элемента. Тем не менее, экспериментально показано, что *L. acidophilus* и *L. delbrueckii* способны связывать гидроксид железа на своей поверхности клеток, что делает ее недоступной для патогенных микроорганизмов [177]. В отличие от лактобацилл, пробиотический штамм *E. coli* N зависит от железа и прячет сидерофоры в хелатах железа или закиси железа и экспрессирует системы поглощения железа для транспорта его в бактериальную клетку. Это свойство аналогично и для патогенных бактерий. Тем не менее, *E. coli* N способна конкурировать очень эффективно за эти ограниченные ресурсы, поскольку он кодирует по крайней мере семь различных систем поглощения железа [178].

Антиадгезивные свойства. Поскольку пробиотические бактерии способны адгезироваться на эпителиальных клетках, тем самым они блокируют адгезию патогенов. Данный механизм является важным для пробиотического эффекта в макроорганизме. Антиадгезивный эффект может быть результатом конкуренции пробиотика и патогена за одни и те же рецепторы или индукции пробиотиком продукции слизи. Подтверждено, что действительно наблюдается индукция муцина в клетках HT20-MTX при совместном культивировании с *L. plantarum* 299v или с *L. rhamnosus* GG. В свою очередь муцин препятствует адгезии энтеропатогенного штамма *E. coli* strain E2348/69. Продемонстрировано, что даже адгезия патогенных штаммов *Salmonella*, *Clostridium* и *E. Coli* к кишечной слизистой свиней снижается в присутствии пробиотических штаммов *Bifidobacterium lactis* Bb12 и/или *Lactobacillus rhamnosus* LGG [179]. Тем не менее, способность тормозить адгезию патогенов к слизистому слою кишечника, вероятнее всего зависит, как от конкретных пробиотических

штаммов, так и возбудителей. Более того, некоторые коммерческие пробиотические штаммы даже повышают адгезию *E. coli*, *L. monocytogenes* и *Salmonella typhimurium* к слизи [180].

Конкурентное исключение, то есть конкуренция за одни и те же рецепторы, пробиотиков и патогенов, как описано выше, другие модели антиадгезивной активности пробиотиков могут деградировать углеводные рецепторы секретируемыми белками, созданием биопленки, производством аналогов рецепторов и индукции биосурфактантов.

Антиинвазивный эффект. Не только адгезия, но и инвазия в эпителиальные клетки является важным свойством многие болезнетворных микроорганизмов кишечника для проявления их полноценной патогенности. Известно, что существуют пробиотики, способные специфично препятствовать инвазии бактерий. Имеются публикации об ингибции пробиотическим штаммом *EcN* инвазии кишечных эпителиальных клеток патогенами *S. typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Legionella pneumophila* и *L. monocytogenes* [181]. Секретируемые факторы некоторых пробиотических лактобацилл и штамма *Bifidobacterium bifidum* Bb12 также препятствуют инвазии *S. Typhimurium* эпителиальных клеток [182,183]. Способность ингибировать бактериальную инвазию эпителиальных клеток кишечника патогенами довольно широко распространено среди пробиотиков [184].

Антитоксический эффект. Возможно, самую важную группу бактериальных факторов вирулентности представляют токсины. Эффективность некоторых пробиотиков при диарее, скорее всего, основывается на их антитоксической способности. Эта защита может быть результатом ингибции экспрессии токсинов у патогенов. Для штаммов *Bifidobacterium breve* Yakult и *Bifidobacterium pseudocatenulatum* DSM20439 на экспериментах *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано ингибция экспрессии shiga токсинов в штаммах *E. coli* (STEC) O157:H7 в сравнении с другими изолятами бифидобактерий. Все животные, пролеченные штаммом *B. breve* Yakult выжили в 90% по сравнению с контрольной группой животных, умерших после введения им штамма *E. coli* (STEC) O157:H7. Предполагают, что в исследованиях *in vitro*, высокие концентрации уксусной кислоты, продуцируемой штаммом Yakult вызывают ингибирование экспрессии токсина Шига [184]. Аналогично, пробиотический штамм *Clostridium butyricum* MIYAIRI продемонстрировал активность по отношению к энтеропатогенными *E. coli* (EHEC) O157:H7 на модели гнотобионтных мышей. Штамм MIYAIRI ингибирует *in vitro* и *in vivo* не только экспрессию shiga токсина, продукцией масляной и молочной кислот, но масляная кислота также редуцирует жизнеспособность штаммов EHEC нейтрализацией (pH7) [185]. Методом Real-time PCR подтверждено, что 15 различных пробиотических штаммов лактобацилл ингибировали экспрессию shiga токсина 2A посредством продукции органических кислот на модели штамма EHECO157:H7 [186].

Некоторые пробиотики способны даже проявлять активность по отношению к токсинам грибов и цианобактерий. Основой наблюдаемого протективного действия является, скорее всего, физико-химическое взаимодействие между токсином и пробиотиком, нежели метаболическая инактивация. Микотоксин деоксиниваленол, контаминирующий зерновые культуры может привести к развитию гастроэнтерита. *Lactobacillus rhamnosus* GG как живая культура, так и в инактивированном состоянии, способен связывать деоксиниваленол, тем самым ограничивая биодоступность этого токсина [187]. *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Lactobacillus rhamnosus* LC-705 способны связывать другие микотоксины, в том числе афлатоксины. В исследованиях на лабораторных крысах показано, что *Lactobacillus rhamnosus* GG способен модулировать абсорбцию и увеличивать экскрецию афлатоксина, в результате чего снижается токсичность. Все это является результатом связывания афлатоксина пробиотиками [188,189].

Наконец, не только аналогичный штамм *Lactobacillus rhamnosus*, но и штаммы *Bifidobacterium lactis* и *Bifidobacterium longum* продемонстрировали связывание таких пептидных токсинов цианобактерий, как микроцистин LR. Этот токсин наиболее частый и токсичный и может обнаруживаться в питьевой воде после контаминации цианобактериями [190].

Известно, что пробиотики обладают противоопухолевой активностью. Однако каковы механизмы такой активности, данный вопрос изучен пока недостаточно. Тем не менее, подавление гнилостных бактерий, таких как *Clostridium*, кишечной палочки и различных иных видов бактерий, и как следствие увеличение числа лактобацилл и бифидобактерий, может, по крайней мере, снизить вероятность заболеваемости колоректальным раком. Имеются сведения о снижении случаев аденокарциномы толстой кишки у экспериментальных животных применением *Lactobacillus salivarius* [191]. Применение пробиотиков препятствует хроническим воспалительным заболеваниям кишечника, тем самым снижая риск развития кишечной карциномы, поскольку хронические воспаления способствуют его развитию. Примером активного противовоспалительного действия пробиотика является штамм *Streptococcus thermophilus* TH-4, который также продуцирует большое количество фолиевой кислоты, которая важна для репарации ДНК в клетках эпителия [192,193]. Для многих штаммов лактобацилл, некоторых бифидобактерий и штамма *EcN* продемонстрирована антимутагенная активность в системе *in vitro*. Способность этих пробиотиков метаболически ингибировать мутагенные субстанции, возможно ответственна за эту активность. В дополнении продемонстрировано, что определенные пробиотики связывают N-нитрозо-соединения и гетеро полициклические ароматические амины. Это может привести к снижению уровня канцерогенных соединений и уменьшению повреждения ДНК [194]. Еще один способ для противоопухолевой активности пробиотиков является их способность усиливать иммунный ответ за счет модуляции продукции цитокинов и функции Т-клеток [195]. Сокращение опухолевой пролиферации клеток *in vitro* и повышение выживаемости мышей, которым вводили опухолевые клетки, действительно основано на модулировании клеточного иммунного ответа в результате активности цитоплазматической фракции *L. acidophilus* SNUL, *L. casei* YIT9092 и *B. longum* HY8001 [196]. Другой случай противоопухолевого свойства клеточной фракции это исследования пептидогликана *Lactobacillus*. В этом исследовании пептидогликан сокращает дозозависимым путем рост опухолевых клеток СТ26, полученных из кишечника мышей BALB/C [197]. *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA6475 выделяет факторы, которые потенцируют апоптоз в клетках миелоидной лейкемии, индуцированных фактором некроза опухоли. Это включает торможение IκBα убиквитинирования и повышает про-апоптотическую MAPK сигнализацию [198].

Влияние пробиотиков на функционирование иммунной системы изучается как у здоровых, так и у пациентов с различными заболеваниями [199]. Многие авторы отмечают снижение концентрации секреторного IgA при наличии кишечного дисбактериоза, обращая в тоже время внимание на то обстоятельство, что прием пробиотиков на основе *B. bifidum* и *L. acidophilus* в течение 28 дней восстанавливает концентрацию этого иммуноглобулина [200,201]. Кроме того, установлено, что назначение пробиотиков увеличивает количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, активированных Т-лимфоцитов (CD25+) и NK-клеток (естественных киллерных клеток) в периферической крови. При этом, также возрастает фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов крови и опухолическая активность NK-клеток.

Известно, что состав микробиоценоза контролируется иммунной системой слизистой оболочки кишечника, а продукты жизнедеятельности нормальной микрофлоры, в свою очередь, регулируют как гуморальные, так и клеточные компоненты иммунитета [202,203,204].

Очевидно, что иммуномодулирующее действие может быть достигнуто даже в случае отсутствия живых пробиотических микробных клеток, но и модуляторами являются протеазы, пептидогликан, а также ряд внеклеточных продуктов. Во многих работах показано, что составляющая пептидогликана клеточной стенки пробиотиков, мурамилдипептид, оказывает

индуцирующее действие на макрофаги, что усиливает продукцию IL-1 β IL-6 и фактора некроза опухоли [205]. В исследованиях Rachmilewitzetal продемонстрирован системный противовоспалительный эффект ДНК пробиотических микроорганизмов, наряду с воспалительными реакциями, вызванными ДНК патогенных бактерий. Механизмы различных эффектов ДНК остаются неясными [206].

Собственно адгезивная реакция пробиотиков с эпителиальными клетками организма хозяина сама по себе уже вызывает каскад сигналов ведущих к иммуномодулированию. Кроме того, освобождение растворимых факторов может вызвать каскад сигналов у иммунных клеток непосредственно или посредством эпителиальных клеток. При использовании живых пробиотических клеток, рассматривается несколько механизмов взаимодействия. Прежде всего, такие бактерии адгезируются на слизистой поверхности либо взаимодействуют с М-клетками, что приводит к стимуляции лимфоидной ткани, клеточного и гуморального иммунного ответа, активации продукции цитокинов [207].

Взаимодействие пробиотических клеток со мукозной оболочкой кишечника оказывает стимулирующее действие на пролиферацию иммуноглобулин-синтезирующих клеток. В-лимфоциты, индуцированные в пейеровых бляшках мигрируют в секреторные органы, тем самым обуславливая развитие системных иммунных реакций. Этот процесс связан со способностью ЛБ стимулировать дифференцировку внутриэпителиальных Т-клеток в сторону супрессорного и цитотоксического фенотипов, обуславливающих клеточно-опосредованные иммунные реакции [208,209,210].

Взаимодействие пробиотических клеток с лимфоидной тканью кишечника, приводит к экспрессии генов провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β 2, IL-1, фактора некроза опухоли. IL-1 β , в свою очередь, подавляет синтез цитокинов Th1 клетками, ингибирует продукцию макрофагами IL-1 β 2 и фактора некроза опухоли подавляя, таким образом, развитие клеточно-опосредованного иммунного ответа.

В исследованиях с использованием в качестве объекта штамма *L. plantarum* продемонстрированы TLR-2 зависимые механизмы защиты путем усиления экспрессии и перераспределения белка zonula occludens 2 (ZO-2) в клетках T84 [211].

Индукции пробиотическим штаммом *E.coli* Nissle 1917 (ECN)экспрессии белков ZO-2 и ZO-1 была продемонстрирована в экспериментах на лабораторных мышах *in vivo*. В исследованиях Ukena et al продемонстрировано противовоспалительное действие *E.coli* Nissle 1917 на модели колита, вызванного декстраном сульфата натрия, и проявляющегося потерей массы тела и нарушением функции толстой кишки [212].

В исследованиях на *Lactobacillus rhamnosus* GG показано, что продуцируемые ими белки укрепляют эпителиальный барьер, препятствуя TNF-опосредованному апоптозу путем активации антиапоптотических факторов и протеинкиназы B. Кроме того, они инактивируют p38 митоген в эпителиальных клетках [213].

Наконец, пробиотики как показано *in vitro*, индуцируют экспрессию дефензинов и криптидинов в клетках Панета [214]. Этот механизм, имеет важное значение для поддержания больных, страдающих колитом в стадии ремиссии язвенной болезни [215].

В ряде работ показано как подкожное введение пробиотиков вызывает противовоспалительный эффект как на модели колита у мышей, так и при лечении артрита [216]. Это объясняется индуцированием пробиотиками некоторых регуляторных Т-клеток. В плацебо-контролируемом испытании показано перекрестное взаимодействие *Lactobacillus casei* Shirota и естественных киллерных клеток (NK—natural killer), посредством индуцирования продукции IL-12 [217]. С одной стороны, все приведенные примеры показывают, что пробиотики оказывают иммунокорригирующее действие, с другой стороны, очевидно, что это лишь начальные шаги к пониманию молекулярных основ наблюдаемых эффектов.

Совокупный анализ многочисленных исследований позволяет заключить, что пробиотики активируют не только местный иммунитет кишечника, но и иммунную систему всего организма.

Таким образом, следует отметить многостороннее и полифункциональное влияние пробиотиков на иммунные реакции: выраженная стимуляция факторов неспецифического иммунитета, синтез медиаторов клеточно-опосредованных иммунных реакций, и активация гуморального компонента иммунного ответа.

Идеальные пробиотические препараты должны отвечать следующим требованиям [218]: прежде всего микроорганизмы должны быть устойчивы к желчи, соляной кислоте и действию панкреатического сока, обладать анти-канцерогенной активностью и стимулировать иммунную систему, вырабатывать молочную кислоту, способность выживать в кислой среде желудка и щелочной среде двенадцатиперстной кишки.

В целом, анализ доступной литературы позволяет предложить следующее положение: неустойчивость симбиотического состояния микробиоты и организма человека—специфическая и типичная характеристика процесса старения.

Таким образом, можно считать, что система «микробиота - макроорганизм» в процессе старения может терять состояние симбиоза и при реализации дисбактериоза переходить на уровень антагонизма. Реальные попытки коррекции взаимоотношений макроорганизма и микробиоты кишечника в настоящее время сводятся к использованию пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков, эффективность этих мер пока очевидно невелика. Использование пробиотиков с набором лактобактерий или бифидобактерий пока ведётся практически вслепую, без анализа энтеротипа кишечной микрофлоры и описания статуса микробиоты. Для объективизации подбора корректирующих вмешательств, очевидно, требуется наличие специфических биомаркеров, отражающих состояние микробиоты и/или выраженность ответной реакции макроорганизма. Предполагаем, что на основании мониторинга по биомаркерам удастся составить оптимальный по составу консорциум «корректирующей микрофлоры» и пребиотиков для восстановления состояния симбиоза микробиоты и макроорганизма в процессе старения, а в перспективе,—торможения процессов старения и стимуляции антистарения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pearse A.G. The diffuse endocrine (paracrine) system: Feyrter's concept and its modern history. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1977;61:2–6.
2. Champaneria M.C., Modlin I.M., Kidd M., Eick G.N. Friedrich Feyrter: a precise intellect in a diffuse system. *Neuroendocrinology.* 2006;83(5–6):394–404.
3. Kvetnoy I., Popuichiev V., Mikhina L. et al. Gut neuroendocrine cells: relationship to the proliferative activity and apoptosis of mucous epitheliocytes in aging. *Neuro Endocrinol Lett.* 2001 Oct;22(5):337–341.
4. Paul B.E., Elisabeth M.B., Charles N.B. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005 Jun 10;308(5728):1635–1638.
5. Fava F., Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe? *World J Gastroenterol.* 2011 Feb 7;17(5):557–566.
6. Cario E. Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: toll-like receptors and NOD2. *Gut.* 2005 Aug;54(8):1182–1193.
7. Relman D.A., Falkow S. The meaning and impact of the human genome sequence for microbiology. *Trends Microbiol.* 2001 May;9(5):206–208.
8. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. The human microbiome project. *Nature.* 2007;449:804–810.
9. Cho J.H. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:458–466.
10. Wouters M.M. New insight in the pathogenesis of functional gastrointestinal disorders: association between genetics and colonic transit. *Neurogastroenterol Motil.* 2011 Oct;23(10):893–897.
11. Savage D.C. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Ann Rev Microbiol.* 1977;31(1):107–133.
12. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;7(7):688–693.
13. Hayashi H., Sakamoto M., Benno Y. Phylogenetic analysis of the human gut microbiota using 16S rDNA clone libraries and strictly anaerobic culture-based methods. *Microbiol Immunol.* 2002;46(8):535–548.
14. Lay C., Rigottier-Gois L., Holmstrom K. et al. Colonic microbiota signatures across five northern European countries. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(7):4153–4155.
15. Zoetendal E.G., Collier C.T., Koike S., Mackie R.I., Gaskins H.R. Molecular ecological analysis of the gastrointestinal microbiota: a review. *J Nutr.* 2004;134(2):465–472.

16. Stecher B., Hardt W.D. The role of microbiota in infectious disease. *Trends Microbiol.* 2008;16(3):107–114.
17. Bartosch S., Fite A., Macfarlane G.T., McMurdo M.E.T. Characterization of bacterial communities in faeces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using realtime PCR and effects of antibiotic treatment on the faecal microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(6):3575–3581.
18. Zoetendal E.G., Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut.* 2008;57(11):1605–1615.
19. Imahori K. How I understand ageing. *Nutr Rev.* 1992;50:351–352.
20. Mitsuoka T. Bifidobacteria and their role in human health. *J Ind Microbiol.* 1990;6:263–268.
21. He T., Harmsen H.J., Raangs G.C. et al. Composition of faecal microbiota of elderly people. *Microb Ecol Health Dis.* 2003;15:153–159. doi:10.1080/08910600310020505
22. Mueller S., Saunier K., Hanisch C. et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72:1027–1033.
23. Mariat D., Firmesse O., Levenez F. et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009;9:123.
24. Satokari R., Rantanen R., Pitka" la" K., Salminen S. Probiotics and prebiotics in the elderly individuals. In: ChoSS, Finocchiaro ET, eds. *Handbook of Prebiotics and Probiotics Ingredients: Health Benefits and Food Applications.* Boca Raton, FL: Taylor and Francis, CRC Press; 2010:341–353.
25. Woodmansey E.J., McMurdo M.E.T., Macfarlane G.T., Macfarlane S. Comparison of compositions and metabolic activities of faecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(10):6113–6122.
26. Gavini F., Cayuela C., Antoine J-M. et al. Differences in the distribution of bifidobacterial and enterobacterial species in human faecal microflora of three different (children, adults, elderly) age groups. *Microb Ecol Health Dis.* 2001;13(1):40–45.
27. Hopkins M.J., Macfarlane G.T. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection. *J Med Microbiol.* 2002;51(5):448–454.
28. Ouwehand A.C., Isolauri E., Kirjavainen P.V., Salminen S.J. Adhesion of four bifidobacterium strains to human intestinal mucus from subjects in different age groups. *FEMS Microbiol Lett.* 1999;172:61–64.
29. He F., Ouwehand A.C., Isolauri E., Hosoda M., Benno Y., Salminen S. Differences in composition and mucosal adhesion of bifidobacteria isolated from healthy adults and healthy seniors. *Curr Microbiol.* 2001;43:351–354.
30. Bartosch S., Fite A., Macfarlane G.T., McMurdo M.E.T. Characterization of bacterial communities in faeces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using realtime PCR and effects of antibiotic treatment on the faecal microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(6):3575–3581.
31. Hopkins M.J., Macfarlane G.T. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection. *J Med Microbiol.* 2002;51(5):448–454.
32. Layton A., McKay L., Williams D., Garrett V., Gentry R., Sayler G. Development of *Bacteroides* 16S rRNA gene TaqMan-based real-time PCR assays for estimation of total, human, and bovine faecal pollution in water. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72(6):4214–4224.
33. Salyers A.A. *Bacteroides* of the human lower intestinal tract. *Ann Rev Microbiol.* 1984;38:293–313.
34. Macfarlane G.T., Gibson G.R. Co-utilization of polymerized carbon sources by *Bacteroides ovatus* grown in a two-stage continuous culture system. *Appl Environ Microbiol.* 1991;57:1–6.
35. Gibson G.R., Cummings J.H., Macfarlane G.T. Use of a three-stage continuous culture system to study the effect of mucin on dissimilatory sulfate reduction and methanogenesis by mixed populations of human gut bacteria. *Appl Environ Microbiol.* 1988;54:2750–2755.
36. Ljungberg B., Nilsson-Ehle I., Edlund C., Nord C.E. Influence of ciprofloxacin on the colonic microflora in young and elderly volunteers: no impact of the altered drug absorption. *Scand J Infect Dis.* 1990;22(2):205–208.
37. Woodmansey E.J., McMurdo M.E.T., Macfarlane G.T., Macfarlane S. Comparison of compositions and metabolic activities of faecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(10):6113–6122.
38. van Tongeren S.P., Slaets J.P.J., Harmsen H.J.M., Welling G.W. Faecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(10):6438–6442.
39. Harmsen H.J.M., Raangs G.C., He T., Degener J.E., Welling G.W. Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human faeces. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68(6):2982–2990.
40. Hopkins M.J., Sharp R., Macfarlane G.T. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut.* 2001;48:198–205.
41. Woodmansey E.J., McMurdo M.E., Macfarlane G.T., Macfarlane S. Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in non-antibiotic-treated elderly subjects. *Appl Env Microbiol.* 2004;70:6113–6122.
42. Ljungberg B., Nilsson-Ehle I., Edlund C., Nord C.E. Influence of ciprofloxacin on the colonic microflora in young and elderly volunteers: no impact of the altered drug absorption. *Scand J Infect Dis.* 1990;22:205–208.
43. Mitsuoka T., Hayakawa K. The fecal flora of man I. Communication: the composition of the fecal flora of ten healthy human volunteers with special reference to the *Bacteroides fragilis*-group and *Clostridium difficile*. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg.* 1972;261:43–52.

44. Mitsuoka T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev.* 1992;50:438–446.
45. Hippe H., Andreesen J.R., Gottschalk G. The genus *Clostridium*—nonmedical. In: Balows A, Truper H.G., Dwor-kin M., Harder W., Schleifer K.H. eds. *The Prokaryotes: A Handbook on the Biology of Bacteria: Ecophysiology Isolation, Identification, Applications.* New York, NY: Springer-Verlag; 1992:1800–1860.
46. Percival R.S., Marsh P.D., Challacombe S.J. Serum antibodies to commensal oral and gut bacteria vary with age. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1996;15:35–42.
47. Macfarlane S., Macfarlane G.T., Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(1):67–72.
48. Wong J.M., de Souza R., Kendall C.W., Emam A., Jenkins D.J. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(3):235–243.
49. Topping D.I., Clifton P.M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and non-starch polysaccharides. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1031–1064.
50. Sandle G.I. Salt and water absorption in the human colon: a modern appraisal. *Gut.* 1998;43:294–299.
51. Woodmansey E.J. Intestinal bacteria and ageing. *J Appl Microbiol.* 2007;102(5):1178–1186.
52. Laurin D., Brodeur J.M., Bourdages J., Vallee R, Lachapelle D. Fibre intake in elderly individuals with poor masticatory performance. *J Can Dent Assoc.* 1994 ;60(5):443–446, 449.
53. Hughes R., Magee E.A., Bingham S. Protein degradation in the large intestine: relevance to colorectal cancer. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2000;1(2):51–58.
54. Duncan S.H., Louis P., Flint H.J. Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(10):5810–5817.
55. Makivuokko H., Tiihonen K., Tynkynen S., Paulin L., Rautonen N. The effect of age and non-steroidal anti-inflammatory drugs on human intestinal microbiota composition. *Br J Nutr.* 2010;103(2):227–34.
56. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003 Feb 8;361(9356):512–519.
57. Enck P., Zimmermann K., Rusch K., Schwartz A., Klosterhalfen S., Frick J.S. The effects of ageing on the colonic bacterial microflora in adults. *Z Gastroenterol.* 2009 Jul;47(7):653–658.
58. Sabel'nikova E.A. Clinical aspects of intestinal dysbacteriosis. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2011;(3):111–116.
59. Guamer F. Role of intestinal flora in health and disease. *Nutr Hosp.* 2007 May;22(suppl 2):14–19.
60. Chulok T.A., Kaverina K.G., Shumova S.L., Matsulevich T.V., Doroshenko E.O. Correction of intestinal dysbacteriosis in elderly patients with the use of bifidobacterin introduced by different routes. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2004;(2):76–78.
61. Alibek K., Grechanaia T., Grechany L., Romanenko M., Klimenko T. Age-related aspects of intestinal microflora and the intestinal immune system. *Fiziol Zh.* 2008;54(3):105–126.
62. Finegold S.M., Mathisen G.E., George W.L. Changes in Human Intestinal Flora Related to the Administration of Antimicrobial Agents. London: Academic Press; 1983:355–445.
63. Metchnikoff E. The Prolongation of Life: Optimistic Studies. London: Heinemann; 1907:161–183.
64. Gerald W. Tannock a special fondness for Lactobacilli. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(6):3189–3194.
65. Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations and World Health Organization (WHO). Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Accessed on December 7, 2006.
66. Global Market Review of Probiotics. Forecasts to 2013. *Diet/Health Foods Market Research.* 2009:53.
67. Probiotic Market—Advanced Technologies and Global Market (2009–2014). *Technology.* <http://www.articlesbase.com/technology-articles/>
68. Walker R., Buckley M. Probiotic Microbes: The Scientific Basis. *Report of an American Society for Microbiology colloquium.* 2005 Nov 5–7.
69. Baltimore, Maryland. *American Society for Microbiology Web site.* Accessed on Dec 7, 2006.
70. Gill H.S., Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgraduate Med J.* 2004;80(947):516–526.
71. Cannon J.P., Lee T.A., Bolanos J.T., Danziger L.H. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:31–40.
72. Hammerman C., Bin-Nun A., Kaplan M. Safety of probiotics: comparison of two popular strains. *BMJ.* 2006 Nov 11;333(7576):1006–8
73. Huang J., Bousvaros A., Lee J. et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children, a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2002;47(11):2625–2634.
74. Cabana M.D., Shane A.L., Chao C. et al. Probiotics in primary care pediatric. *Clin Pediatr.* 2006;45(5):405–410.
75. D'Aimmo M.R., Modesto M., Biavati B. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and Bifidobacterium spp. Isolated from dairy and pharmaceutical products. *Int J Food Microbiol.* 2007;115(1):35–42.
76. Vanderhoof JA, Young RJ. Current and potential uses of probiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93:33–37.
77. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. *КМК Scientific Press.* 2003:220.
78. Chaillou S., Champomier-Verges M.S., Cornet M. et al. The complete genome sequence of the meat-borne lactic acid bacterium *Lactobacillus sakei* 23K. *Nat Biotechnol.* 2005;23:1527–1533.
79. Stiles M.E. Biopreservation by lactic acid bacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1996;70:331–345.
80. Суюнчева Б.О., Вавренюк П.В., Ткачева М.С. Использование пробиотиков и пребиотиков в хлебопекарной промышленности. Сборник научных трудов СевКавГТУ. 2006:110–113.

81. Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Баякышова К. Антагонистически активные штаммы молочнокислых бактерий, выделенные из кишечника человека и животных. Материалы международной научно-практической конференции памяти Г.И. Гончаровой (Пробиотические микроорганизмы—современное состояние вопроса и перспективы использования). 2002:31–32.
82. Матвеева И.В., Белявская И.Г. Биотехнологические основы приготовления хлеба. М.: ДеЛи принт. 2001:150.
83. Reid G., Sanders M.E., Gaskins H.R. et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37:105–118.
84. van de Guchte, Penaud M., Grimaldi S. et al. The complete genome sequence of *Lactobacillus bulgaricus* reveals extensive and ongoing reductive evolution. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:9274–9279.
85. Callanan M., Kaleta P., O'Callaghan J. et al. Genome sequence of *Lactobacillus helveticus*, an organism distinguished by selective gene loss and insertion sequence element expansion. *J Bacteriol.* 2008;190:727–735.
86. Гучок Ж.Л. Разработка технологии бактериально-ферментного препарата. Молочное Дело. 2007;5:18–19.
87. Витавская А.В. Биосладости—пробиотические продукты нового поколения. Материалы Международного конгресса «Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Фундаментальные и клинические аспекты». Санкт-Петербург. 2007;мая 15–16(1–2):28.
88. Пат. 200201248 Евразия Применение бактериального штамма *Lactobacillus casei* для получения композиции, предназначенной для воздействия на пролиферацию Т-клеток/Постер Эрик (FR), Бонавида Бенджамин (RU); опубл. 04.27.01.
89. Зыкова Н.А., Молокеева Н.В. Новый пробиотический препарат «Трилакт». Материалы Международного конгресса «Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Фундаментальные и клинические аспекты». Санкт-Петербург. 2007;мая 15–16(1–2):42.
90. Marcos A., Warnberg J., Nova E. et al. The effect of milk fermented by yogurt cultures plus *Lactobacillus casei* DN-114001 on the immune response of subjects under academic examination stress. *Eur J Nutr.* 2004;43(6):381–389.
91. Усенко Д.В. Опыт применения кисломолочного пробиотического продукта. Вопросы детской диетологии. 2004;2(5):58–60.
92. Salminen S., Bouley C., Boutron-Ruault M.-C. et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr.* 1998;80:147–171.
93. Тулемисова К.А., Дудикова Г.Н., Чижаева А.В., Орлюк Т.М. Препарат «Биоконс» для предотвращения заражения пищи патогенами. Материалы Республиканской научно-практической конф.: «Актуальные проблемы современной микробиологии». Алматы. 2007;ноябрь 22–23:76–77.
94. Урсова Н.И. Перспективы применения пробиотиков метаболитного типа в педиатрии. Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М., 2005:348–363.
95. Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А., Баякышова К. Антагонистически активные штаммы молочнокислых бактерий, выделенные из кишечника человека и животных. Материалы международной научно-практической конф.: памяти Г.И. Гончаровой «Пробиотические микроорганизмы—современное состояние вопроса и перспективы использования». М., 2002:31–32.
96. Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков. Микробиология. 1988;5:107–111.
97. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989;66(5):365–378.
98. Mack D.R., Michail S., Wei S., McDougall L., Hollingsworth M.A. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol.* 1999;276:941–950.
99. Madsen K., Cornish A., Soper P. et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology.* 2001;121:580–591.
100. Isolauri E., Kaila M., Mykkanen H., Ling W.H., Salminen S. Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. *Diag Dis Sci.* 1994;39:2595–600.
101. Szajewska H., Kotowska M., Murkiewicz J.Z., Armanska M., Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr.* 2001;138:361–365.
102. Cleusix V., Lacroix C., Vollenweider S., LeBlay G. Glycerol induces reuterin production and decreases *Escherichia coli* population in an in vitro model of colonic fermentation with immobilized human feces. *FEMS Microbiol Ecol.* 2008;63:56–64.
103. Cheikhyyoussef A., Pogor N., Chen W., Zhang H. Antimicrobial proteinaceous compounds obtained from bifidobacteria: from production to their application. *Int J Food Microbiol.* 2008;125:215–222.
104. Elli M., Zink R., Rytz A., Reniero R., Morelli L. Iron requirement of *Lactobacillus* spp. In completely chemically defined growth media. *J Appl Microbiol.* 2000;88:695–703.
105. Große C., Scherer J., Koch D., Otto M., Taudte N., Grass G. A new ferrous iron-uptake transporter, EfeuU (YcdN), from *Escherichia coli*. *Mol Microbiol.* 2006;62:120–131.
106. Collado M.C., Grzeskowiak L., Salminen S. Probiotic strains and their combination inhibit in vitro adhesion of pathogens to pig intestinal mucosa. *Curr Microbiol.* 2007;55:260–265.
107. Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Appl Microbiol.* 2007;45:454–460.

108. Altenhoefer A., Oswald S., Sonnenborn U. et al. The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle1917 interferes with invasion of human intestinal epithelial cells by different enteroinvasive bacterial pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;40:223–229.
109. Salminen M.K., Rautelin H., Tynkkynen S. et al., *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis.* 2004;38:62–69.
110. Ingrassia I., Leplingard A., Darfeuille-Michaud A. *Lactobacillus casei* DN-114 001 inhibits the ability of adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from Crohn's disease patients to adhere to and to invade intestinal epithelial cells. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2880–2887.
111. Botes M., Loos B., van Reenen C.A., Dicks L.M.T. Adhesion of the probiotic strains *Enterococcus mundtii* ST4SA and *Lactobacillus plantarum* 423 to Caco-2 cells under conditions simulating the intestinal tract, and in the presence of antibiotics and anti-inflammatory medicaments. *Arch Microbiol.* 2008;190:573–584.
112. Golowcycz M.A., Mobili P., Garrote G.L., Abraham A.G., DeAntoni G.L. Protective action of *Lactobacillus* kefir carrying S-layer protein against *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *Int J Food Microbiol.* 2007;118:264–273.
113. Asahara T., Shimizu K., Nomoto K., Hamabata T., Ozawa A., Takeda Y. Probiotic bifidobacteria protect mice from lethal infection with shigatoxin—producing *Escherichia coli* O157:H7. *Infect Immun.* 2004;72:2240–2247.
114. Takahashi M., Taguchi H., Yamaguchi H., Osaki T., Komatsu A., Kamiya S. The effect of probiotic treatment with *Clostridium butyricum* on enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 infection in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;41:219–226.
115. Carey C.M., Kostrzynska M., Ojha S., Thompson S. The effect of probiotics and organic acids on shiga-toxin 2 gene expression in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *J Microbiol Methods.* 2008;73:125–132.
116. Turner P.C., Wu Q.K., Piekola S., Gratz S., Mykkänen H., El-Nezami H. *Lactobacillus rhamnosus* strain GG restores alkaline phosphatase activity in differentiating Caco-2 cells dosed with the potent mycotoxin deoxynivalenol. *Food Chem Toxicol.* 2008;46:2118–2123.
117. Gratz S., Tãubel M., Juvonen R.O. et al. *Lactobacillus rhamnosus* strain GG modulates intestinal absorption, fecal excretion, and toxicity of aflatoxin B1 in rats. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72:7398–7400.
118. Gratz S., Wu Q.K., El-Nezami H., Juvonen R.O., Mykkänen H., Turner P.C. *Lactobacillus rhamnosus* strain GG reduces aflatoxin B1 transport, metabolism, and toxicity in Caco-2 cells. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73:3958–3964.
119. Nybom S.M.K., Salminen S.J., Meriluoto J.A.O. Specific strains of probiotic bacteria are efficient in removal of several different cyanobacterial toxins from solution. *Toxicon.* 2008;52:214–220.
120. O'Mahony L., Feeney M., O'Nalloran S. et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumor development in IL-10 knockout mice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1219–1225.
121. Van Guelpen B., Hultdin J., Johansson I. et al. Low folate levels may protect against colorectal cancer. *Gut.* 2006;55:1461–1466.
122. Drozdowski L., Thomson A.B. Aging and the intestine. *World J Gastroenterol.* 2006;12(47):7578–7584.
123. Salles N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. *Dig Dis.* 2007;25(2):112–117.
124. Newton J.L. Effect of age-related changes in gastric physiology on tolerability of medications for older people. *Drugs Aging.* 2005;22(8):655–661.
125. Hays N.P., Roberts S.B. The anorexia of aging in humans. *Physiol Behav.* 2006;88(3):257–266.
126. Kenney W.L., Chiu P. Influence of age on thirst and fluid intake. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(9):1524–1532.
127. Elphick H.L., Elphick D.A., Sanders D.S. Small bowel bacterial overgrowth. An underrecognized cause of malnutrition in older adults. *Geriatrics.* 2006;61(9):21–26.
128. Ouwehand A.C., Lagstroëm H., Suomalainen T., Salminen S. The effect of probiotics on constipation, faecal azoreductase activity and faecal mucins. *Ann Nutr Metab.* 2002;46:159–162.
129. Bartosch S., Woodmansey E.J., Paterson J.C.M., McMurdo M.E.T., Macfarlane G.T. Microbiological effects of consuming a symbiotic containing *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, and oligofructose in elderly persons, determined by real-time polymerase chain reaction and counting of viable bacteria. *Clin Infect Dis.* 2005;40(1):28–37.
130. Szajewska H. Probiotics and prebiotics in preterm infants: where are we? Where are we going? *Early Hum Dev.* 2010 Jul;86 Suppl 1:81–6.
131. Roberfroid M. Dietary fiber, inulin and oligofructose: a review comparing their physiological effects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1993;33:103–148.
132. Kot T.V., Pettit-Young N.A. Lactulose in the management of constipation: a current review. *Ann Pharmacother.* 1992;26:1277–1282.
133. Teuri U., Korpela R. Galacto-oligosaccharides relieve constipation in elderly people. *Ann Nutr Metab.* 1998;42:319–327.
134. Shitara A. Effect of 49-galactosyl-lactose on constipated old patients and intestinal bacteria. *Med Biol.* 1988;117:371–373.
135. Kleesen B., Sykura B., Zunft H-J. et al. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity and bowel habit in elderly constipated persons. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1397–1402.
136. Szilagyi A. Review article: lactose—a potential prebiotic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1591–1602.
137. Tanaka R., Shimosaka K. Investigation of the stool frequency in elderly who are bed-ridden and its improvement by ingesting bifidus yoghurt. *Jpn J Geriatr.* 1982;19:577–582.

138. Ouwehand A.C., Lagstrom H., Suomalainen T. et al. Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly. *Ann Nutr Metab.* 2002;46:159–162.
139. Matsumoto M., Imai T., Hironaka T. et al. Effect of yoghurt with Bifidobacterium lactis LKM 512 in improving fecal microflora and defecation of healthy individuals. *J Intestinal Microbiol.* 2001;14:97–102.
140. Salminen S., Salminen E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(suppl 222):45–48.
141. Umesaki Y. Modification of gastro-intestinal function. In: Yakult Central Institute for Microbiological Research, ed. *Lactobacillus casei strain Shirota*. Tokyo: Yakult Honsha Ltd; 1999:118–128.
142. Gill H.S., Darragh A.J., Cross M.L. Optimizing immunity and gut function in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2001;5(2):80–91.
143. Van der Water J., Keen C.L., Gershwin M.E. The influence of chronic yoghurt on immunity. *J Nutr.* 1999;129:1492S–1495S.
144. Chiang B.L., Sheih Y.H., Wang L.H., Liao C.K., Gill H.S. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (Bifidobacterium lactis HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54:849–855.
145. Arunachalam K., Gill H.S., Chandra R.K. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of Bifidobacterium lactis (HN019). *Eur J Clin Nutr.* 2000;54:263–267.
146. Meance S., Cayuela C., Turchet P., Raimondi A., Lucas C., Antoine J-M. A fermented milk with a Bifidobacterium probiotic strain DN-173 010 shortened oro-fecal gut transit time in elderly. *Microb Ecol Health Dis.* 2001;13:217–222.
147. Gill H., Rutherford K.J., Cross M.L., Gopal P.K. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic Bifidobacterium lactis HN019. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(6):833–839.
148. Hatakka K., Ahola A.J., Yli-Knuutila H. et al. Probiotics reduce the prevalence of oral candida in the elderly—a randomized controlled trial. *J Dent Res.* 2007;86(2):125–130.
149. Lahtinen S.J., Tammela L., Korpela J. et al. Probiotics modulate the Bifidobacterium microbiota of elderly nursing home residents. *Age (Dordr).* 2009;31(1):59–66.
150. Turchet P., Laurenzano M., Auboiron S., Antoine J.M. Effect of fermented milk containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomised, controlled pilot study. *J Nutr Health Aging.* 2003;7(2):75–77.
151. Pawelec G., Derhovanessian E., Larbi A., Strindhall J., Wikby A. Cytomegalovirus and human immunosenescence. *Rev Med Virol.* 2009;19(1):47–56.
152. Gouin J.P., Hantsoo L., Kiecolt-Glaser J.K. Immune dysregulation and chronic stress among older adults: a review. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15(4–6):251–259.
153. Pfister G., Savino W. Can the immune system still be efficient in the elderly? An immunological and immunendocrine therapeutic perspective. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15(4–6):351–364.
154. Meydani S.N., Wu D. Nutrition and age-associated inflammation: implications for disease prevention. *JPN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32(6):626–629.
155. Bauer M.E., Jeckel C.M., Luz C. The role of stress factors during aging of the immune system. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1153:139–152.
156. Larbi A., Fulop T., Pawelec G. Immune receptor signaling, aging and autoimmunity. *Adv Exp Med Biol.* 2008;640:312–324.
157. Dandona P., Aljada A., Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004;25(1):4–7.
158. Giunta B., Fernandez F., Nikolic W.V. et al. Inflammaging as a prodrome to Alzheimer's disease. *J Neuroinflamm.* 2008;5:51.
159. Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999;106(5):506–512.
160. Ouwehand A.C., Bergsma N., Parhiala R. et al. Bifidobacterium microbiota and parameters of immune function in elderly subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008;53(1):18–25.
161. Schiffrin E.J., Parlesak A., Bode C. et al. Probiotic yogurt in the elderly with intestinal bacterial overgrowth: endotoxaemia and innate immune functions. *Br J Nutr.* 2009;101(7):961–966.
162. Lesourd B.M., Meaume S. Cell mediated immunity changes in ageing, relative importance of cell subpopulation switches and of nutritional factors. *Immunol Lett.* 1994 ;40(3):235–242.
163. Ostan R., Bucci L., Capri M. et al. Immunosenescence and immunogenetics of human longevity. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15(4–6):224–240.
164. Maue A.C., Haynes L. CD4+ T cells and immunosenescence—a mini-review. *Gerontology.* 2009;55(5):491–495.
165. Lesourd B. Nutritional factors and immunological ageing. *Proc Nutr Soc.* 2006;65(3):319–325.
166. Arranz E., O'Mahony S., Barton J.R., Ferguson A. Immunosenescence and mucosal immunity: significant effects of old age on secretory IgA concentrations and intraepithelial lymphocyte counts. *Gut.* 1992;33(7):882–886.
167. Meyer K.C. *Aging Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(5):433–439.
168. Arunachalam K., Gill H.S., Chandra R.K. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of Bifidobacterium lactis (HN019). *Eur J Clin Nutr.* 2000;54:263–267.

169. Ouwehand A.C., Tiihonen K., Saarinen M., Putaala H., Rautonen N. Influence of a combination of *Lactobacillus acidophilus* NCFM and lactitol on healthy elderly: intestinal and immune parameters. *Br J Nutr.* 2009;101:367–375.
170. Rescigno M. The pathogenic role of intestinal flora in IBD and colon cancer. *Curr Drug Targets.* 2008 May;9(5):395–403.
171. Davis C.D., Milner J.A. Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. *J Nutr Biochem.* 2009 Oct;20(10):743–752.
172. Rafter J.J. The role of lactic acid bacteria in colon cancer prevention. *Scand J Gastroenterol.* 1995 Jun;30(6):497–502.
173. Liong M.T. Roles of probiotics and prebiotics in colon cancer prevention: postulated mechanisms and in-vivo evidence. *Int J Mol Sci.* 2008 May;9(5):854–863.
174. Kim J.E., Kim J.Y., Lee K.W., Lee H.J. Cancer chemopreventive effects of lactic acid bacteria. *J Microbiol Biotechnol.* 2007 Aug;17(8):1227–1235.
175. Kruis W., Fric P., Pokrotnieks J. et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 2004;53:1617–1623.
176. Sheil B., McCarthy J., O'Mahony L. et al. Is the mucosal route of administration essential for probiotic function? Subcutaneous administration is associated with attenuation of murine colitis and arthritis. *Gut.* 2004;53:694–700.
177. Takeda K., Suzuki T., Shimada S-I., Shida K., Nanno M., Okumura K. Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin Exp Immunol.* 2006;146:109–115.
178. Harmsen H.J., Wildeboer-Veloo A.C., Raangs G.C. et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:61–67.
179. Stanton C., Gardiner G., Meehan H. et al., Market potential for probiotics. *Am J Clin Nutr.* 2001 Feb;73(2 Suppl):476S–483S.
180. Probiotic Market—Advanced Technologies and Global Market (2009–2014). Technology. <http://www.articlesbase.com/technology-articles/>
181. Havenaar R. Huis in't Veld JHJ. Probiotics: a general view. In: Wood BJB, ed. *The lactic acid bacteria // The Lactic Acid Bacteria in Health and Disease*. New York, NY: Elsevier; 1992:151–170.
182. Sanders M.E., Klaenhammer T.R. Invited review: the scientific basis of *Lactobacillus acidophilus* NCFM functionality as a probiotic. *J Dairy Sci.* 2001;84(2):319–331.
183. Marteau P., Vesa T., Rambaud J.C. Lactose maldigestion. In: Fuller R, ed. *Probiotics 2: Applications and Practical Aspects*. London: Chapman & Hall; 1997:65–87.
184. Lin M.Y., Yen C.L., Chen S.S. Management of lactose maldigestion by consuming milk containing lactobacilli. *Dig Dis Sci.* 1998;43:133–137.
185. Lin M.Y., Savaiano D., Harlander S. Influence of nonfermented dairy products containing bacterial starter cultures on lactose maldigestion in humans. *J Dairy Sci.* 1991;74:87–95.
186. Glass R.I., Lew J.F., Gangarosa R.E., LeBaron C.W., Ho M.S. Estimates of morbidity and mortality rates for diarrheal diseases in American children. *J Pediatr.* 1991;118:27–33.
187. Isolauri E., Juntunen M., Rautanen T., Sillanpaa P., Koivu T. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics.* 1991;88:90–97.
188. Raza S., Graham M., Allen J., Sultana S., Cuevas L., Harte C.A. *Lactobacillus* GG promotes recovery from acute nonbloody diarrhea in Pakistan. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:107–111.
189. Guarino A., Canani R.B., Spagnuolo M.I., Albano F., Di Benedetto L. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;25:516–519.
190. Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I., Perman J.A., Yolken R.H. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet.* 1994;344:1046–1049.
191. Colombel J.F., Cortot A., Neut C., Romond C. Yogurt with *Bifidobacterium longum* reduces erythromycin-induced gastrointestinal effects. *Lancet.* 1987;43.
192. Agerbaek M., Gerdes L.U., Richelsen B. Hypocholesterolaemic effect of a new fermented milk product in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49:346–352.
193. Bukowska H., Pieczul-Mroz J., Jastrzebska M., Chelstowski K., Naruszewicz M. Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of diet with *Lactobacillus plantarum* in subjects with moderately elevated cholesterol. *Atherosclerosis.* 1998;137:437–438.
194. Pool-Zobel B.L., Bertram B., Kroll M. et al. Antigenotoxic properties of lactic acid bacteria in vivo in the gastrointestinal tract of rats. *Nutr Cancer.* 1993;20:271–281.
195. Vannucci L., Stepankova R., Grobarova V. et al., Colorectal carcinoma: Importance of colonic environment for anti-cancer response and systemic immunity. *J Immunotoxicol.* 2009 Dec;6(4):217–26.
196. Goldin B.R., Gorbach S.L. The effect of milk and *Lactobacillus* feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *Am J Clin Nutr.* 1984;33:15–18.
197. Ling W.H., Korpela R., Mykkanen H., Salminen S., Hanninen O. *Lactobacillus* strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J Nutr.* 1994;124:18–23.
198. Ishibashi N., Shimamura S. *Bifidobacteria*: research and development in Japan. *Food Technol.* 1993;47:126–135.

199. Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I., Perman J.A., Yolken R.H. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994;344:1046–1049.
200. Colombel J.F., Cortot A., Neut C., Romond C. Yogurt with *Bifidobacterium longum* reduces erythromycin-induced gastrointestinal effects. *Lancet*. 1987;43.
201. Agerbaek M., Gerdes L.U., Richelsen B. Hypocholesterolaemic effect of a new fermented milk product in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49:346–352.
202. Bukowska H., Pieczul-Mroz J., Jastrzebska M., Chelstowski K., Naruszewicz M. Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of diet with *Lactobacillus plantarum* in subjects with moderately elevated cholesterol. *Atherosclerosis*. 1998;137:437–438.
203. Pool-Zobel B.L., Bertram B., Kroll M. et al. Antigenotoxic properties of lactic acid bacteria in vivo in the gastrointestinal tract of rats. *Nutr Cancer*. 1993;20:271–281.
204. Rowland I.R. Gut microflora and cancer. In: Leeds R.A., Rowland I.R. eds. *Gut Flora and Health—Past, Present and Future*. International Congress and Symposium Series. London: Royal Society of Medicine Press Ltd; 1996;19:19–25.
205. Goldin B.R., Gorbach S.L. The effect of milk and *Lactobacillus* feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *Am J Clin Nutr*. 1984;33:15–18.
206. Ling W.H., Korpela R., Mykkanen H., Salminen S., Hanninen O. *Lactobacillus* strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J Nutr*. 1994;124:18–23.
207. Ishibashi N., Shimamura S. *Bifidobacteria*: research and development in Japan. *Food Technol*. 1993;47:126–135.
208. Lee Y.K., Salminen S. The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci Technol*. 1995;6:241–245.
209. Hamilton-Miller J.M.T., Fuller R. Probiotics panacea or nostrum. *BNF Nutr Bull*. 1996;21:199–208.
210. Saxelin M., Ahokas M., Salminen S. Dose response on the faecal colonisation of *Lactobacillus* strain GG administered in two different formulations. *Microb Ecol Health Dis*. 1993;6:119–122.
211. Dinakar P., Mistry V.V. Growth and viability of *Bifidobacterium bifidum* in cheddar cheese. *J Dairy Sci*. 1994;77:2854–2864.
212. Gardiner G., Ross R.P., Collins J.K., Fitzgerald G., Stanton C. Development of a probiotic cheddar cheese containing human-derived *Lactobacillus paracasei* strains. *Appl Environ Microbiol*. 1998;64:2192–2199.
213. Hilliam M. Functional foods in Europe. *The World of Ingredients*. 1998;45–47.
214. Young J. Functional foods: strategies for successful product development. FT management report. London: Pearson Professional Publishers; 1996.
215. Pouwels P.H., Leer R.J., Boersma W.J. The potential of *Lactobacillus* as a carrier for oral immunization: development and preliminary characterization of vector systems for targeted delivery of antigens. *J Biotechnol*. 1996;44:183–192.
216. Gardiner G., Stanton C., Lynch P.B., Collins J.K., Fitzgerald G., Ross R.P. Evaluation of cheddar cheese as a food carrier for delivery of a probiotic strain to the gastrointestinal tract. *J Dairy Sci*. 1999;82:1379–1387.
217. Canganella F., Gasbarri M., Massa S., Trovatielli L.D. A microbiological investigation on probiotic preparations used for animal feeding. *Microbiol Res*. 1996;151:167–175.
218. Fuller R. Probiotics. *Soc Appl Bacteriol Symp Ser*. 1988;15:S.1–S.7.

Глава VI

Пути разработки инновационных программ качественного долголетия: геронтоинжиниринг и геронтотехнологии

Жаксыбай Жумадилов, д.м.н., профессор;

Александр Гуляев, д.м.н., профессор;

Адил Супиев, к.м.н., магистр общественного здравоохранения;

Алмаз Шарман, д.м.н., Ph.D, профессор

6.1 ПРОЦЕСС СТАРЕНИЯ И ЕГО ВАРИАНТЫ В ПРИКЛАДНОМ ПОНИМАНИИ

Анализ данных мировой литературы и собственных наблюдений свидетельствует о неосомненной актуальности разработки новых подходов к проблемам геронтологии и качеству здорового старения. Глобальное и неуклонное увеличение численности людей пожилого и старческого возраста—это вызов человечеству. То, как ответит на него научное сообщество, в значительной мере определит судьбу всех людей и, несомненно, развитие цивилизации в целом. Эффективное использование потенциала и опыта пожилых людей являются важной задачей любого высокоразвитого государства. Разработка Государственных программ развития научно-обоснованной геронтологии представляется приоритетной задачей и должна предусматривать разработку социальных мероприятий, направленных на укрепление качества жизни, связанного со здоровьем и социальным попечительством. Социальные мероприятия должны предусматривать индивидуальный и общественный уровни. С точки зрения научных исследований, представляется актуальным поиск и разработка интегральных биомаркеров старения, основных системных мишеней воздействия с идентификацией конкретных триггерных точек воздействия и вероятных регуляторных технологий вмешательств в процессы,

приводящие к патологиям, которые ускоряют или обременяют старение, для их устранения, а также возможного повышения качества здорового старения.

В методологическом плане нам представляется важным использовать условное деление процесса старения человека на несколько вариантов: (а) нормальное или естественное старение; (б) преждевременное старение; (в) нарушенное или патологическое старение; (г) здоровое старение. Более того, необходимо отметить, что с учетом современной динамики развития общества и общего увеличения средней ожидаемой продолжительности жизни населения выделяют следующие возрастные группы: «young-old», к которой относятся люди в возрасте 65–74 года, «middle-old» — 75–84 года и «oldest-old» старше 85 лет [1]. Но, несмотря на условное деление на данные возрастные группы, хронологический возраст не всегда отражает биологические показатели. Согласно теории Обри ди Грей к одному из 7 типов повреждений при старении относится потеря клеток в различных тканях организма [2] и, как следствие, организм пожилых людей, как считалось ранее, становится менее устойчивым к различным стрессорным факторам. Однако, исследования NIA GRC показали, что общее состояние некоторых 80 летних участников исследования гораздо лучше, чем у более молодых испытуемых. Например, функции их органов незначительно изменяются с возрастом, поэтому и возникло понимание того, что необходимо разработать систему биомаркеров биологического возраста, так как хронологический возраст в настоящее время оказался неэффективным для определения показателей производительности организма [3].

К настоящему времени было предпринято большое количество попыток разделить процессы *нормального (естественного) и патологического старения*. Наиболее значимым в научном плане является исследование, проводимое в исследовательском центре геронтологии при Национальном Институте Старения, Балтимор, Мериленд, США (National Institute on Aging's Gerontology Research Center, NIA GRC), в данном учреждении уже на протяжении 50 лет ведется изучение основных биологических процессов и социальных факторов, оказывающих влияние на *«нормальный или естественный»* процесс старения. Это исследование (Baltimore Longitudinal Study of Aging, или BLSA) было необходимо для закладки фундамента, на котором будет построена эффективная модель улучшения качества жизни и возможно ее продления. Для данного исследования был выбран продольный дизайн, так как было необходимо проследить биологический профиль каждого индивидуума, находящегося в конкретной возрастной группе. Так как сбор информации от участников исследования проходил на протяжении очень длительного периода времени, испытуемые переходили из одной возрастной группы в другую [4].

На сегодняшний день по результатам BLSA исследования был установлен ряд важных открытий, касающихся процессов *«нормального»* старения, таких как: толерантность к глюкозе, уровень холестерина в крови, метаболизм алкоголя, размеры сердца и его функция, память и многое другое. Например, при тесте на толерантность к глюкозе нормальным уровнем ранее считался уровень глюкозы здоровых 20 летних испытуемых, в то время как исследования NIA GRC показали, что данный стандарт не подходит для людей пожилого и старческого возраста. Вследствие этого, при применении данного стандарта более половины людей пожилого и старческого возраста ранее считались больными диабетом. Поэтому, сотрудниками центра были внесены рекомендации и соответствующие поправки в диагностику диабета [5]. Аналогично, при тестировании функции почек, ранее не было разработано стандартов для пациентов пожилого и старческого возраста. С новыми данными, полученными в ходе исследования NIA GRC, были разработаны соответствующие стандарты и рекомендации по диагностике и лечению заболеваний почек с учетом возрастных особенностей [6]. Таким образом, понимание *нормальных процессов* старения дает возможность практикующим врачам достигать лучших результатов и избегать гипердиагностики больных пожилого и старческого возраста.

Очень интересным является исследование уровня холестерина в крови у пожилых пациентов. Так, увеличение уровня холестерина наблюдается до 55 лет, а затем отмечается снижение,

таким образом, динамика заметно отличается от предполагаемой ранее. Тем не менее, следует отметить, что все ещё продолжает исследоваться роль таких важных параметров, влияющих на уровень холестерина в крови, как вес тела, диета, физическая активность и другие [7,8].

Другим интересным исследованием ученых NIA GRC является изучение отношения возраста и метаболизма алкоголя. Было установлено, что метаболизм алкоголя у пожилых людей не отличается от такового у молодых, в то время как при равных уровнях алкоголя в крови, память и реакция у пожилых испытуемых снижена [9].

Многообещающие результаты могут быть получены по гормональным рецепторам и их роли при процессах «нормального» старения. Известно, что количество данных рецепторов снижается с возрастом, и в данный момент изучаются ткани, где идет их потеря и каким образом можно медикаментозно предотвратить этот процесс. Предполагается, что в будущем будут раскрыты механизмы когнитивных и других физиологических различий между людьми в разные возрастные периоды, несмотря на то, что процесс индивидуального старения подвержен влиянию социальных, экономических и поведенческих факторов.

С точки зрения понимания механизмов старения очень важным является изучение *прогерии* или *преждевременного старения*. Выделяют два основных варианта течения прогерии—детскую проgerию (синдром Хатчинсона-Гилфорда) и проgerию взрослых (синдром Вернера). Обоим синдромам свойственно ускоренное развитие обычных признаков *естественного старения*, однако в первом случае они начинают развиваться с рождения, и больные редко доживают до 20 лет. Во втором случае ускоренное старение начинается с периода полового созревания, и продолжительность жизни может достигать 30–40 лет [10]. Отмечают, что смерть наступает при характерных для глубокой старости явлениях угасания функций либо от типичной возрастной патологии, включая рак, сердечную недостаточность, мозговые нарушения и другие заболевания.

Следует отметить, что важным наблюдением упомянутого выше исследования BLSA было установление того факта, что большинство измеряемых показателей изменялось с возрастом постепенно, а не скачкообразно. Это наблюдение позволяет предполагать, что такие скачкообразные изменения более свойственны развитию ассоциированной с возрастом патологии, которую мы относим к *патологическому старению*. В литературе часто ссылаются на возраст-ассоциированные заболевания, частота которых заметно повышается при старении. Безусловно, что в этом случае их следует дифференцировать от заболеваний специфичных для определенной возрастной группы, как например, некоторые инфекционные заболевания детского возраста. Мы понимаем возраст-ассоциированные заболевания как заболевания, связанные непосредственно с патологическим процессом старения, к ним относятся: заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания, диабет тип II, болезнь Альцгеймера, Паркинсона и другие. В связи с тем, что в 20 веке смертность резко снизилась, особенно в развитых странах, из-за улучшения экономических и социальных условий, внедрением и развитием санитарно-гигиенических мер, изменением питания и др., на динамику смертности оказывает большое влияние именно отношение между патологическим старением, и ассоциированными с ним заболеваниями. Таким образом, глубокое понимание механизмов развития возраст-зависимой патологии может внести существенный вклад в определение механизмов биологии старения.

Здоровое или оздоровленное старение. Оценивая реальную ситуацию старения населения можно отметить, что примеры естественного или нормального течения старения практически единичны и не составляют значимой доли в общей когорте стареющих, преждевременное старение, феномен также чрезвычайно редкий. Старение в основной массе населения развивается по типу нарушенного или патологического старения и сопровождается возраст-ассоциированными болезнями. Желательно, чтобы среди исследователей и в обществе, сформировалось единое понимание того, что процесс старения не патологичен и сам по себе, не приводит к возникновению так называемых «возраст-ассоциированных» заболеваний. Это подтверждается наблюдениями над группами людей при нормальном,

естественном старении. Причём, внешние проявления даже нормального старения значительно варьируют у людей. Акцентируя понятие «здорового» или «оздоровленного» старения мы стремились подчеркнуть основную цель планируемой программы вмешательства в процессы старения: перевод нарушенного или патологического старения в вариант течения старения без возраст-ассоциированных заболеваний и улучшенным качеством здоровья. Причем, понимаем эту трансформацию как активный процесс вмешательства в ключевые звенья процесса старения и процесса антистарения. Кроме того, чрезвычайно важным указать, что собственно вмешательство в процесс старения на уровне физиологии и биохимии человека является только фрагментом общей программы достижения качественного долголетия. Выделяя это понятие здорового старения, мы пытались отразить воздействие комплексных мероприятий (фармакотерапевтических, медицинских, социальных), направленных для развития и поддержания качественного долголетия.

Предполагаем, что происходящий во времени процесс возрастных изменений организма является адаптивным процессом развития и отражает баланс собственно старения (aging) и антистарения (antiaging). В этом взаимодействии присутствует и ещё одно ключевое звено—гормезис (Hormesis).

6.2 ГОРМЕЗИС—СТАРЕНИЕ—АНТИСТАРЕНИЕ

Общепринятое определение гормезиса: «это процесс, в котором воздействие малых доз химического вещества или факторов окружающей среды вызывает адаптивной эффект и благотворное влияние на клетки и организм в целом, а воздействие больших доз является разрушительным». Следует также указать, что гормезис является неотъемлемой частью нормальной физиологии и клеток и организма. Гормезис присутствует в качестве основного понятия и в теории эволюции. Можно рассматривать гормезис и как механизм, ответственный за охрану здоровья организма от воздействия различных факторов образа жизни и факторов окружающей среды. Преобладает мнение, что гормезис является функцией биологического адаптивного механизма с участием различных тканей, органов и систем организма [11]. Гормезис можно считать, как посредником воздействия внешних факторов на процессы здоровья и старения, так и механизмом регуляции, координации адаптивных механизмов.

Идея использовать гормезис для торможения старения и улучшения здоровья пожилого человека достаточно давно обсуждается в научной литературе [12]. Почти все исследователи указывают, что старение связано с понижением адаптивных способностей организма и повышением уязвимости к стрессу. Но с другой стороны, понятно, что старение—более сложный многофакторный процесс, в котором есть место и активации некоторых стресс реагирующих систем, которые можно считать «геропротекторными» [13]. В последние годы стал использоваться термин «hormetins» для обозначения факторов или субстанций, вызывающих гормезис [14] и способных тем самым стимулировать самостоятельное клеточное обновление, повышать адаптивные способности и, тем самым, задержать старение. Логично, что среди hormetins целесообразно проводить поиск средств анти-старения и лечения, сопутствующих возрасту хронических заболеваний, включая метаболические и сердечно-сосудистые заболевания, рак и нейродегенеративные болезни [15].

В настоящее время пока отсутствуют данные, обосновывающие гормезис, как эффективную стратегию анти-старения, использование которой может задержать наступление старости и сопутствующих старению заболеваний у человека, но на ряде модельных организмов (дрожжи, черви, мухи, грызуны) эта стратегия работает успешно [16,17,18]. Опасности, которые таит использование слишком высокой дозы любого «hormetin» или горметического воздействия очевидны, и остаются главным препятствием практической реализации

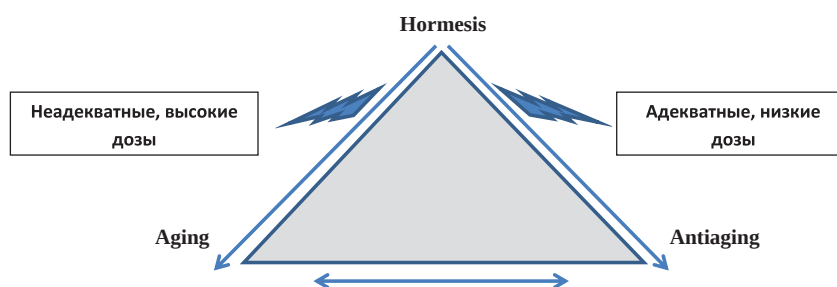


Рисунок 6–1. Возможное влияние гормезиса на процессы старения и антистарения

принципа гормезиса в геронтологии для использования у здоровых людей. К тому же воздействие гормезиса на целостный гомеостаз организма и его системы носит скорее временный или обратимый характер, что диктует необходимость повторных воздействий для достижения более стойкого эффекта. Очевидно, что нужны индикаторы или биомаркеры уровня и особенностей воздействия гормезиса.

Схематично влияние гормезиса можно представить в виде треугольника, где верхний угол занимает феномен гормезиса, а основаниями треугольника являются процессы старения—антистарения (рис. 6–1). Именно нарушения баланса этих процессов «Aging–Antiaging» под воздействием гормезиса (внешние воздействия гормезисного типа) приводят к различным патологическим состояниям, которые в конечном итоге, по мере старения человека, способствуют возникновению различных заболеваний (болезнь Альцгеймера, Паркинсона; атеросклероз, диабет, злокачественные опухоли), которые не обязательно запрограммированы у всех индивидуумов. Варианты горметического влияния на организм, в зависимости от специфического ответа, полагаем возможным условно разделить на *адекватные* и *неадекватные*. Имеющиеся данные позволяют описать адекватное воздействие, как низкодозовое, непостоянное или непродолжительное применение к живому организму фактора (внешнего физического, химического, биологического), вызывающего слабую или мягкую стрессовую ответную реакцию, запускающую приспособительные, репаративные механизмы, противостоящие апоптозу и, в конечном итоге тормозящие процессы старения клетки и организма. Можно представить, что неадекватное, высокодозовое воздействие того же фактора, обеспечивающего развитие выраженной или избыточной стрессовой реакции, выполняющей или триггерную функцию для ускорения процессов старения или повреждающей механизмы антистарения.

В качестве примера можно рассмотреть ситуацию с применением в качестве горметического воздействия наиболее популярной в геронтологии субстанции—ресвератрола. По результатам исследований, приведенным в главе 5 была составлена логическая схема возможных вариантов горметического ответа организма на применение различных доз геропротектора ресвератрол (рис. 6–2).

Противоречивость в результатах использования практически всех изучаемых в качестве геропротекторов фармакологических субстанций общеизвестна, вероятно, что данная схема может служить некоторым объяснением создавшейся ситуации. По крайней мере, понятна абсолютная необходимость введения в схему ключевого звена, а именно, характеристики уровня и типа стрессового сигнала и уровня интенсивности реакции горметических эффекторов. Качественная или количественная характеристики стрессовой клеточной реакции может быть критерием адекватности дозы горметического воздействия. Интенсивность аутофагии, как показатель горметического воздействия также нуждается в количественной характеристике. Особый интерес представляет изучение показателя завершенности аутофагии. Есть ряд оснований считать, что именно этот показатель претендует на роль кардинального и ключевого среди маркеров гормезиса и биомаркера процесса старения.

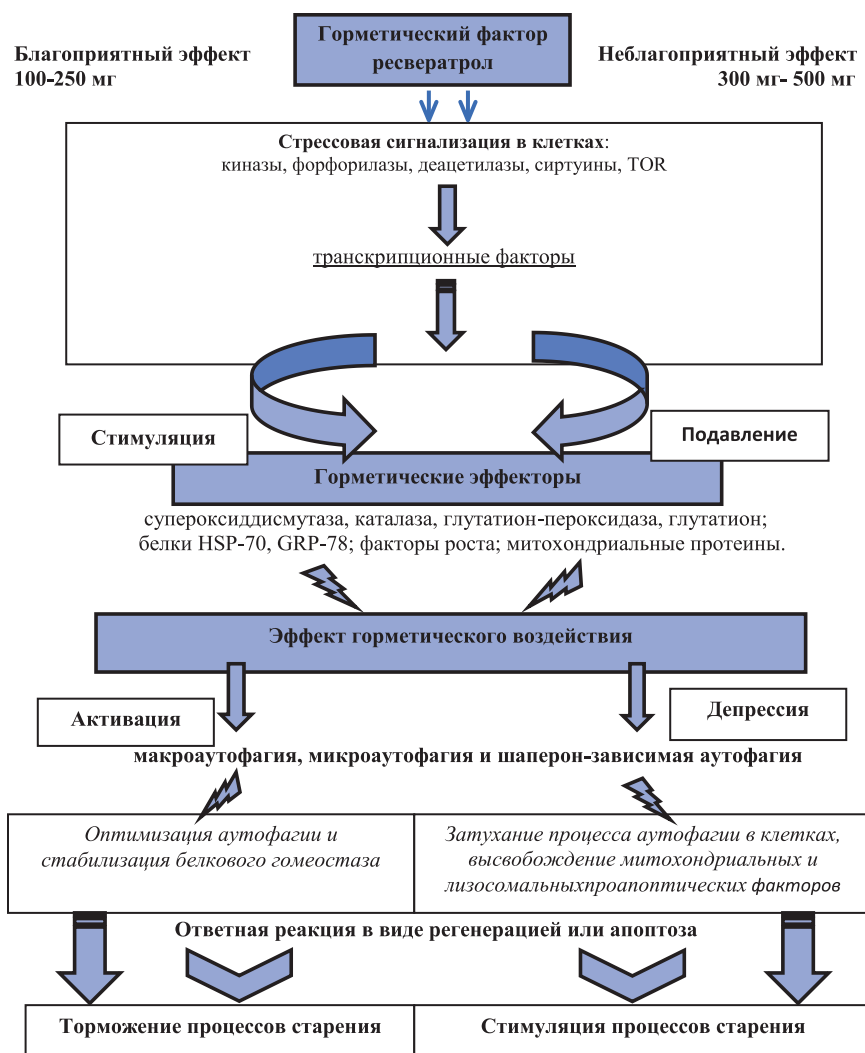


Рисунок 6–2. Гипотеза горметического эффекта ресвератрола

В целом, мы однозначно нуждаемся в способах измерения уровня клеточного и тканевого стресса при использовании феномена гормезиса. Последнее, по всей вероятности может оказаться сложным из-за различий в ответе на воздействие различных тканей или органов, даже в пределах одного организма. И, тем, не менее, определение индикаторов или биомаркеров уровня гормезиса представляется нам перспективным и многообещающим разделом будущих исследований.

С нашей точки зрения в понятие медицины антиэйджинга или геронтологии следует включать прогнозирование внешних горметических влияний и предупреждение нарушений гормезиса, которые могут привести к заболеваниям, а также разработку персональных рекомендаций по улучшению качества здоровья и длительному сохранению качественного долголетия. В этом плане представляет интерес изучение и разработка интегральных биомаркеров возрастных нарушений гормезиса, которые могут привести к патологическим состояниям и нарушенному старению, а также системных мишеней регуляторного воздействия на выявленные нарушения с целью их своевременного устранения. Поиск и определение биомаркеров старения, несмотря на большой объем продолжающихся исследований,

внесли большой вклад в понимание и развитие многих вопросов развития геронтологии. Вместе с тем, общеизвестные проблемы развития качественного долголетия свидетельствуют о несомненной научно-практической значимости поиска именно интегральных биомаркеров нарушений гормонального баланса, соответствующих различным этапам жизни человека, что имеет большое значение для понимания нормального, преждевременного, нарушенного и здорового старения, а также внесёт вклад в разработку интегральных системных мишеней воздействия, триггерных точек регуляторного вмешательства и устойчивое развитие качественного долголетия.

Поиск средств, предупреждающих преждевременное старение и развитие ассоциированных с возрастом заболеваний, является одним из приоритетов Всемирного Плана действий и Программы по исследованиям старения в XXI веке, принятой в 2002 г. на Второй Всемирной ассамблее по старению в Мадриде [19]. Общеизвестно, что проблема старения была и остаётся одной из наиболее актуальных в естествознании. Дискуссии продолжаются лишь о реальности успеха, о своевременности и целесообразности затраты усилий и средств на эту область науки.

Существующие к настоящему времени представления о процессах старения, антистарения и омоложения, подходы к практической реализации этих представлений пока не привели к значительному продлению максимальной продолжительности жизни. За счёт улучшения условий жизни, медицинских и гигиенических мер удалось увеличить лишь среднюю продолжительность жизни, то есть снизить гибель от случайных причин, некоторых патологий и инфекций. Пролонгирующий жизнь эффект «универсального» вмешательства в процессы старения, которым считают ограничение калорий, для человека остаётся не достаточно разработанным. Также не удалось разработать эффективные и универсальные биомаркеры старения. Кроме того, имеющиеся на данный момент геропротекторы оказывают противоречивое действие на продолжительность жизни. Зачастую оно укладывается в пределы гормонального диапазона, установленного для неспецифического компенсаторного стресс-ответа (20–30%), что ставит под сомнение их направленное воздействие на механизмы старения.

Таким образом, существовавшую до сих пор методологию вмешательства в процессы старения и антистарения, очевидно, следует признать недостаточной для реализации программы качественного долголетия и омоложения.

В то же время, лавинообразно накапливаются данные о роли определённых генов в регуляции продолжительности жизни модельных животных, о воспроизводимом изменении экспрессии тысяч генов при старении различных тканей в связи с эпигенетическими перестройками, достигнуты фундаментальные успехи в регенеративной медицине (перепрограммирование дифференцированных клеток в стволовые, идентификация контролирующих дифференцировку клеток цитокинов).

Появление новых знаний привели к осознанию необходимости выработки других геронтологических подходов и новой методологии вмешательства с целью коррекции процессов старения, антистарения и омоложения. Достигнуто согласие практически всех исследователей проблемы геронтологии и гериатрии, что наряду с процессом старения существует и процесс антистарения. Вместе с тем многие термины требуют уточнения и единого понимания. Следует также отметить, что процессы, понимаемые под термином антистарение носят общебиологический характер и выявляются на различных стадиях всего онтогенеза, лишь в старческом возрасте они приобретают некоторые особенности в силу известных причин, что свидетельствует об условности этого термина.

Проявление процесса антистарения удалось выявить на разных уровнях жизнедеятельности организма. Причём часть механизмов антистарения закреплена наследственно. К примеру, система «репарации» генетического аппарата; система обезвреживания так называемых свободных радикалов, повреждающих белки, нуклеиновые кислоты, мембраны клеток (система антиоксидантов) и др. Другие механизмы антистарения активируются в ходе старения, благодаря саморегуляции живого (активация ряда ферментов, повышение чувствительности

ряда клеток к гормонам при ослаблении функции некоторых желез внутренней секреции, гипертрофия и многоядерность клеток и др.). Одни механизмы антистарения направлены на создание более надёжных, менее разрушаемых, менее подверженных старению систем; другие на компенсацию, ликвидацию последствий старения. Баланс процессов старения и антистарения определяет продолжительность жизни, долговечность организма. В тоже время многие процессы относимые к антистарению отражают по существу компенсаторно-приспособительные реакции развивающегося организма. Создается ощущение, что проблема старения и антистарения просто необъятна. Но нам представляется целесообразность выделить наиболее прагматичную и довольно узкую область—разработку инновационной программы качественного старения и контроля процессов антистарения. Можно ожидать, что в рамках этого подхода усилия будут сосредоточены на следующих звеньях:

- скрининг и тестирование биомаркеров старения, антистарения и гормезиса;
- определения корреляционных связей в системе биомаркеров;
- выявления ключевых точек для вмешательств в процессы старения;
- выбор методов вмешательства и оценка методов торможения процессов старения и стимуляции процессов антистарения.

В настоящей книге была предпринята попытка провести некий анализ, существующих в мировой литературе методологий разработки проблем старения, антистарения и омоложения с целью определить возможную структура программы вмешательства в ключевых точках этих процессов и коррекции их течения. Предполагалось провести критический анализ существующих подходов, идей, предложений и сформировать Концепцию развития научных подходов для решения проблем достижения качественного долголетия и антистарения.

6.3 КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ОСНОВ ТЕХНОЛОГИЙ АНТИСТАРЕНИЯ

Медицина антистарения—относительно новое медицинское направление, развивающееся наиболее быстрыми темпами,—применяет передовые научные и медицинские технологии для профилактики, раннего выявления, лечения и преодоления связанных с возрастом дисфункций, расстройств и заболеваний.

Цель медицины антистарения (антиэйджинг)—не просто увеличить количество лет жизни человека, но и обеспечить, чтобы человек прожил эти годы продуктивно и жизнерадостно. Антиэйджинг базируется на принципах взвешенной и ответственной медицинской помощи, которые согласовываются с подходами, утвердившимися в других областях превентивной медицины. Антиэйджинг является клинической специализацией, в которой работают свыше 30 тысяч врачей-практиков в 80 странах мира (по данным 2009 года). Медицина антистарения объединяет высокотехнологические биомедицинские технологии диагностики и лечения, направленные на выявление и наиболее качественное лечение болезней на наиболее ранней стадии. Компьютерная томография, ультразвуковое исследование и позитронно-эмиссионная томография, исследование стволовых клеток, геновая инженерия, нанотехнологии являются интегральными компонентами антиэйджинг медицины, как одного из наиболее перспективных направлений превентивной медицины. Медицина антистарения является началом новой эры в медицине, которая приведет к настоящему прорыву в обеспечении долголетия, по своим масштабам не сравнимому с достижениями, являющимися предметом гордости медицинской области сегодня.

На сегодняшний день применение большинства средств «антистарения», основано на простом, но веском предположении о том, что все биологические процессы, сопровождающие старение являются вредными. Терапевтическим следствием этого предположения

является то, что коррекция любых биологических изменений, связанных со старением будет давать выгодные результаты и обеспечивать долголетие [10].

Присущий процессу старения окислительный стресс и использование антиоксидантов являются типичным примером такого подхода. В свободно-радикальной теории старения было впервые постулировано Denham Harman ещё в 1956 году [21], что старение ассоциируется с увеличением выработки свободных радикалов, в основном в митохондриях, что проявляется в изменениях таких маркеров оксидативного повреждения, как липопероксидация. Уже в 1961 году Harman [22] и ряд других исследователей [23,24] пытались задержать старение используя антиоксиданты или манипулируя с генами, контролирующими уровень антиоксидантной защиты. Результаты были противоречивы, однако, недавний мета-анализ клинических испытаний антиоксидантов на людях (правда, следует уточнить, что ни один из исследованных антиоксидантов не был специально предназначен для задержки старения) показали, что антиоксиданты не увеличивают продолжительность жизни и, возможно, даже повышают риск преждевременной смерти [25,26].

Достаточно давно проходит апробация гормонов в качестве геропротекторов, широко используется множество гормональных БАДов для задержки старения [27]. Известно, что уровень гормона роста (GH) снижается с возрастом, а некоторые особенности старения, в частности, саркопения, аналогичны тем, которые наблюдаются у людей с GH дефицитом [28]. Показано, что использование GH у пожилых людей даёт некоторые положительные эффекты, но никакого влияния на процесс старения нет [29,30,31]. Кроме того, интересно, что как мыши, так и люди с повреждёнными GH-рецепторами имеют даже большую продолжительность жизни [32]. Это обстоятельство предполагает, что именно дефицит GH, а не заместительная терапия GH позволяет достигать долголетия.

Аналогичным образом, активность тестостерона в сыворотке крови снижается в пожилом возрасте у мужчин и потому заместительная терапия тестостероном широко распространена [33]. Однако клинические исследования не смогли предоставить убедительные доказательства улучшения здоровья или замедления старения при использовании тестостерона [34] и недавнее исследование было прекращено досрочно из-за увеличения сердечно-сосудистых нарушений у пожилых мужчин, получающих тестостерон [35]. Применение дегидроэпиандростерона также не показало никаких преимуществ для здоровья в старости, несмотря на то, что существует явное возрастное снижение уровня этого гормона в крови [36]. Хотя хорошо известен факт снижения уровня концентрации и активности многих гормонов с возрастом, но не следует игнорировать и данные Olsen и Everitt, которые давно доказали, что гормональное истощение у крыс при гипопизэктомии, как ни парадоксально, увеличивает продолжительность жизни и задерживает возрастные изменения [37].

По мнению D. Le Couteur и S.J. Simpson [38], довод относительно того, что каждое биологическое изменение, сопровождающее процесс старения, обязательно вредно, можно поставить под сомнение. Возможно, некоторые из этих якобы вредных изменений сопровождающих старость, на самом деле представляют вариант эволюционной адаптации. Авторами используется выражение «antagonistic pleiotropy or adaptive senectitude», что можно понимать как «адаптивное течение последнего этапа жизни». Некоторые возрастные изменения могут, фактически, представлять собой полезные приспособительные реакции и способствовать продлению жизни. Например, как GH истощение [39] и окислительный стресс [40], которые развиваются с возрастом, потенциально способны увеличить продолжительность жизни. Безусловно, это спорная концепция. Парадоксальным следствием этой концепции могут быть попытки усугубить имеющиеся возрастные особенности [41]. Хотя помимо GH истощения, это терапевтический подход пока не был реализован, но вполне гипотеза может иметь право на существование. Некоторые общebiологические и медицинские изменения в пожилом возрасте вероятно фактически способствуют увеличению продолжительности жизни и могут представлять собой новые мишени для геронтологических вмешательств.

Роль микрофлоры кишечника в процессах старения. Старение само относительно незначительно отражается на функциях ЖКТ, но благодаря снижению адаптивных способностей желудочно-кишечного тракта, пожилые люди не так быстро выздоравливают от болезней. Снижение адаптивной способности также снижает толерантность к лекарственным препаратам. Снижение времени опорожнения желудка вызывает увеличение насыщения и более высокий риск несбалансированного питания у пожилых. Существует множество теорий о том, что микрофлора ЖКТ активно участвует в процессах резистентности организма к болезням, и действительным фактом является то, что на равновесие кишечной микрофлоры влияют неблагоприятные факторы окружающей среды, стрессовые для организма состояния, в том числе психологические. При таких состояниях, пробиотики оказывают позитивное действие. Научных публикаций о результатах клинических исследований пробиотических препаратов множество и полученные данные вариabельны и отражают, как объективные, так и субъективные данные. Однако следует отметить, что все исследования были выполнены на ограниченном числе исследуемых. В то же время такие данные, как снижение непереносимости лактозы и лечение диареи, хорошо обоснованы и научно доказаны.

Нарушение пищеварения в результате недостаточной активности лактозы в кишечнике человека, охватывает около 70% населения в мире. Лактоза в йогурте утилизируется более эффективно, чем в молоке, что возможно связано с активностью присутствующих в йогурте бактерий, которые в тонком кишечнике производят необходимый фермент. В частности доказано, потребление продуктов, содержащих *L. acidophilus*, способствует перевариванию лактозы, за счет продукции β -галактозидаз. Lin с соавторами показали важность отбора штаммов, обладающих способностью облегчать симптомы лактозной непереносимости. Тем не менее, исследования, демонстрирующие применение пробиотиков и синбиотиков в качестве дополнительной терапии пожилых людей, ограничены.

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки и старение (иПСК). Последние достижения в области изучения генома создали новые основы для развития медицины, которая в скором будущем станет упреждающей и персонализированной. Это в значительной степени увеличит арсенал средств, используемых для сохранения здоровья и борьбы с болезнями и, следовательно, еще дальше расширит горизонты долголетия. Открытие новых уникальных свойств стволовых клеток предоставляет практически неограниченные возможности для восстановления целостности органов и утраченных функций, путем замены поврежденных или «изношенных» клеток новыми. Это направление называется регенеративной медициной, и ее возможности, по сути, являются ключом к бессмертию. Для того, чтобы эффективно использовать многообещающие достижения биомедицины и выбрать наиболее перспективные направления научных исследований важно понять, что происходит во время старения и каковы его биологические механизмы. Существуют методы воздействия внешних (окружающей среды) и внутренних (генетических) факторов, комбинирование которых позволяет получать фенотип нейродегенеративных заболеваний у клеток производных иПСК. Так как дегенеративные заболевания зачастую являются составляющей частью старения, то возникает закономерный вопрос: а можем ли мы смоделировать само старение используя иПСК? Таким образом, мы смогли бы изучать старение на уровнях, которые были до этого недоступны в связи с ограничением проведения исследований на человеке, а также неадекватностью животных моделей. Учитывая дифференцированный потенциал иПСК клеток, мы смогли бы изучить старение организма на десятках разнообразных типах клеток, при разнообразных физиологических процессах и влиянии различных внешних факторов. Изучение стареющих клеток сердца, мозга, печени, поджелудочной железы в культуре позволило бы изучать клеточное старение и вовлеченные в этот процесс механизмы в режиме реального времени. Но, как известно, чем более многофакторным является заболевание, тем сложнее его моделировать. Соответственно, старение как многофакторный процесс будет представлять определенную сложность при моделировании. Однако, неограниченное количество

клеточного материала, которое теоретически предоставляет технология иПСК, позволит получить необходимое количество материала для исследования различных теорий старения, а также их комбинаций. При развитии тканевой инженерии можно будет рассматривать процессы старения тканей, а, возможно, и целых органов.

Таким образом, несмотря на вышеназванные ограничения, возможности иПСК в моделировании процессов старения, изучении факторов влияющих на старение, молекулярных механизмов старения, маркеров старения и теорий старения можно назвать многообещающими.

Технологии, основанные на эффекте ограничения калорийности питания. Известно, что сокращение калорийности пищевого рациона на 20%-50% обеспечивает увеличение продолжительности жизни у многих видов от дрожжей до приматов [42,43]. Несмотря на наличие противоречивых результатов CR терапия в настоящее время признана в качестве основного фокус экспериментальной антивозрастной терапии [44,45,46,47,48].

Из-за сложностей поддержания CR диеты для людей, многочисленны попытки разработать препараты, моделирующие CR-эффект или миметики ограничения калорийности питания (CRM) [49]. Для разработки миметиков CR обычно используют четыре основных мишени: инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), сиртуины, mTOR и 5' аденозин монофосфат-активированная протеин киназа [50,51,52,53].

Следует подчеркнуть, что пока в отношении технологии использования эффекта CR для удлинения жизни и, соответственно, поиска миметиков CR (CRM) не получено дискредитирующих фактов. Это обстоятельство и позволяет определённым образом сузить поле поиска новых потенциальных геропротекторов и сосредоточиться на поиске аналогов ресвератрола, метформина, рапамицина.

Несмотря на внедрение многообещающих генетических технологий, достижений протеомики и высокопроизводительного скрининга, пока в деле поиска новых биологически активных лекарственных субстанций и создания лекарственных препаратов заметного прогресса нет и принципы разработки новых лекарств остаются прежними.

Биология старения является в значительной степени не освоенным полем для приложения принципов поиска и создания новых лекарственных средств с потенциалом геропротекторов. Любой эффективный лекарственный препарат, влияющий на процессы старения, безусловно, должен стать «блокбастером» рынка, потому что целевая группа пациентов-потребителей потенциально включает в себя каждого человека. Кроме того, прибыль, которую в настоящее время генерируют так называемые продукты антистарения в виде БАДаов наглядно демонстрирует, что люди готовы и очень хотят платить за задержку процесса старения. Таким образом, существует множество веских причин, почему биогеронтология и поиск геропротекторов должны быть в центре внимания исследователей.

Первым шагом в разработке лекарственных препаратов является выбор мишени или цели создаваемого лекарственного средства [54]. Разработка новых лекарственных мишеней на основе биологии старения является приоритетной задачей. Как только мишень будет сформулирована, предполагается проведение скрининга, для чего планируется обратиться к библиотекам химических и природных биологически активных соединений для выявления субстанций с активностью в отношении определённой мишени. Коммерческих библиотек такого рода множество, в том числе содержащих комбинированные и натуральные продукты, числом более миллиона различных соединений. Предполагается, что среди них может не менее 10 000 потенциальных геропротекторов [55]. Кроме известных коммерческих библиотек в нашем распоряжении могут быть академические коллекции, например, достаточно большой банк оригинальных отечественных фитосубстанций, их полусинтетических производных и синтетических аналогов, включая полифенолы, флавоноиды, сексвтерпены, созданные в Республике Казахстан в международном научно-производственном холдинге «Фитохимия».

Определение экспериментальных моделей для тестирования геропротекторной активности и оценки эффективности является следующей глобальной задачей при создании

системы разработки новых лекарственных средств с потенциалом геропротекторов. Отсутствие общепризнанного объекта для оценки эффекта геропротекторов заставляет планировать проведение комплексного тестирования на объектах от субклеточных структур (например «старых» митохондрий»), низших грибов нематод и плодовых мушек до млекопитающих (грызуны с ускоренным старением).

В результате благоприятного скрининга и проведения доклинического комплекса работ с оценкой токсикологии и фармакологии должны появиться кандидатные соединения с геропротекторным потенциалом. Следующим естественным этапом должны стать клинические исследования геропротекторов. Оценка влияния любой биологически активной субстанции с потенциалом влияния на процессы старения требует наличия конечных точек измерения, в качестве которых должны быть продолжительность жизни и появление заболеваний ассоциированных со старением или так называемые, «суррогатные точки», в качестве которых можно использовать биомаркеры старения.

Оценка по конечным точкам, естественно, является проблемой поскольку рассмотрение таковых требует проведения продолжительных исследований, особенно для высших животных или человека.

Пока реальный выход—использование биомаркеров старения [56]. Однако, к настоящему времени, ещё не существует принятого набора биологических и клинических биомаркеров старения [57]. Предполагается, что адекватные биомаркеры старения должны удовлетворять целому ряду критериев, в том числе:

- они должны предсказывать скорость старения и быть лучшим показателем продолжительности жизни, чем хронологический возраст сам по себе;
- контролировать и отражать основной процесс, который лежит в основе старения, а не последствия болезни;
- быть доступны повторной, неоднократной проверке и оценке без вреда для человека, кроме того, биомаркеры должны работать как у человека, так и у лабораторных животных.

Такие биомаркеры, как задержка наступления возрастных физиологических изменений и появления сопутствующих заболеваний, а не старения как такового, могут быть приняты в качестве базовых [58]. Но лабораторные биомаркеры, вернее их комплекс, должны быть обязательным дополнением.

Таким образом, возможный набор биомаркеров видится как сочетание базовых показателей, характеризующих физиологию человека или лабораторного животного и отражающих наиболее очевидные стороны процесса старения и дополнительных лабораторных показателей, которые можно считать молекулярными маркерами.

Учитывая важность функциональных результатов, например, способности к самообслуживанию, а также уровня независимости в обыденной жизни для пожилых людей, вполне вероятно, что в число клинических маркеров при испытаниях геропротекторов нужно будет включать и такие показатели как мышечная и интеллектуальная слабость, потребность во внешней помощи и степень зависимости.

6.4 ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ, КОТОРЫЕ ОЦЕНИВАЮТСЯ КАК НАИБОЛЕЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ

Анализ многочисленных теорий старения свидетельствует о значительных изменениях воззрения исследователей под влиянием достижений науки и практики. При этом четко прослеживается тенденция от чисто теоретических и гипотетических рассуждений к более

научно-обоснованным концептуальным подходам в теориях старения. Именно научно-обоснованный подход позволил многим авторам предлагать или предполагать конкретные меры по улучшению долголетия, предупреждению заболеваний ассоциированных с возрастом. Следует особо отметить, что главным достижением последних десятилетий является концептуальное понимание старения не как фатально запрограммированного процесса повреждения и дряхления организма, а как сложный, комплексный процесс адаптации со сложными регуляторными изменениями, поиск и воздействие на которые может предупредить развитие патологических состояний, усугубляющих старение, повысить качество здоровья людей пожилого и старческого возраста. Если ранние теории старения базировались на органических или системных нарушениях организма, то последующие теории основываются на клеточных и молекулярно-генетических механизмах. Именно последние свидетельствуют в пользу не различий в теориях старения, а скорее во взаимном дополнении с учетом отсутствия цельной интегрирующей концепции репродуктивного развития и старения, который мог бы наиболее полным образом охватить все многообразие системных процессов приводящих к различным видам старения, а также обосновать возможные интегральные программы улучшения качественного долголетия и антистарения. Разработка интегральной концепции репродуктивного развития и старения имеет, с нашей точки зрения, большое научно-практическое значение, особенно с учетом современных достижений и новых знаний в области геномики, протеомики и регенеративной медицины. Интегральная концепция репродуктивного развития и старения, основанная на особенностях синергического и антагонистического взаимодействия различных внутренних и внешних процессов, которые ранее способствовали генетически и филогенетически детерминированному репродуктивному становлению и развитию организма, противодействуя многим воздействиям эндогенного и экзогенного характера, предполагает перестройку эволюционно сложившихся регуляторных процессов репродукции в сторону специализации на процессах адаптации целостного организма к внутренним и внешним воздействиям при угасании репродуктивной функции. При этом потеря одних функций может компенсироваться усилением и перепрограммированием других функций и способов передачи сигналов. Впоследствии, естественные сбои, в пострепродуктивном оттогенеze могут способствовать или усилению, или ослаблению процессов, приводящих к различным видам старения. Изучение особенностей дисбаланса процессов, приводящих к устойчивому поддержанию репродуктивности и его постепенному угасанию позволит объяснить многие вопросы онтогенеза человека и развития старения, в частности.

В настоящее время мы выделяем три технологии, которые на наш взгляд являются наиболее перспективными в медицине антистарения и омоложении: безусловно, - использование эмбриональных стволовых клеток или плюрипотентных стволовых клеток; менее очевидно, - использование фармакологических субстанций; ещё менее очевидно, - использование тканевых субстратов и гормонов [59].

Ниже обозначены темы, разработка которых возможно позволит достичь существенного прогресса в области омоложения. Примеры можно найти в огромном множестве работ, часть из которых приведена ниже.

1. Перепрограммирование взрослых дифференцированных клеток и достижение более плюрипотентного состояния с помощью переноса клеточного ядра—somatic cell nuclear transfer (SCNT) или экспрессии специфических факторов транскрипции для создания так называемых индуцированных плюрипотентных стволовых клеток—induced pluripotent stem (iPS) cells [50]. Установлено, что теломеры действительно обновляются в ходе ядерного перепрограммирования. Показано, что структура теломера является динамичной и контролируется эпигенетическими программами, которые могут быть изменены путем перепрограммирования [61]. Считается, что клеточная retrodifferentiation и омоложение клеток после перепрограммирования может предоставить огромные

- возможности для восстановления тканей и обновлению клеток, однако эти мероприятия могут нести в себе и риск стимуляции канцерогенеза [62].
2. Использование pluripotent stem cells (PSCs)—стволовых плюрипотентных клеток—кардинальное направление клеточной терапии в антистарении и омоложении [63].
 - (а) Омоложение митохондрий с помощью технологии induced pluripotent stem cells (IPSCs) позволяет достичь эффекта «остановки биологических часов» [64]. Омоложение митохондрий, например с помощью ацетилкарнитина [65] позволяет восстановить антиокислительный потенциал, присущий молодым клеткам.
 - (б) Использование мезенхимальных стволовых клеток (MSC) играют существенную роль в омоложении тканей и восстановлении их функций [66].
 - (в) Трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток позволяет достичь восстановления функциональной полноценности периферической нервной системы при аутоиммунном повреждении [67].
 3. Восстановление или омоложение иммунной системы путем возобновления репарации ДНК Т-лимфоцитов [68,69], восстановление функций В-лимфоцитов и омоложение В-клеточного звена иммунитета [70].
 4. Доказано, что реактивация теломеразы у взрослых самцов мышей не только останавливает старение, но фактически обеспечивает долгожданное доказательство принципа, что можно омолодить ткани организма млекопитающих [71].
 - (а) Реактивация теломеразы в качестве средства терапии заболеваний, связанных со старением человека и в качестве метода омоложения [72].
 - (б) Поиск активаторов теломеразы—высокоперспективная тема исследований [73].
 5. Гормональные препараты в антистарении и омоложении.

Никогда надежда не умирает так быстро, как в случае, когда это касается омоложения—«Hope never springs eternal more, it seems, than when it comes to rejuvenation» констатирует в своём обзоре David. J. Handelsman [74]. Основные дискуссии относительно возможности использования лекарственных препаратов для омоложения разворачиваются вокруг тестостерона, эстрогенов, гормона роста и тиреоидных гормонов.

В соответствии с положениями The American Academy of Anti-Aging Medicine's Official Position Statement on The Truth About Human Aging Intervention [75]:

- Достоинство—реально зафиксированный эффект омоложения.
- Недостатки—множество нежелательных лекарственных реакций и побочных эффектов.

Использование прогестерона, эстрадиола, тестостерона – предмет многочисленных клинических исследований, проводимых под эгидой American Academy of Anti-Aging Medicine с неоднозначными результатами и планируемых в соответствии с The A4M Twelve-Point Actionable Health care Plan [76].

В дополнение можно указать, что значимость соматотропного гормона продемонстрирована как на стареющих экспериментальных животных [77] так и в клинических исследованиях [78].

6. Использование в экспериментах различных антиоксидантов, бигуанидов, полифенолов, имеет противоречивые, но обнадеживающие результаты [79]. Хотя создаётся впечатление, что к настоящему времени недостаточно клинических доказательств оправдывающих применение препаратов для омоложения в современной медицинской практике, мы предлагаем при проведении работы в области геронтологии исходить из того, что увеличение продолжительности жизни, а особенно её здорового периода является абсолютным благом для человека. Ранее существовавшие подходы являются недостаточными для увеличения максимальной продолжительности жизни человека и здорового долголетия. Появление новых знаний привело к осознанию необходимости выработки других геронтологических подходов.

Подходы в исследовании проблем геронтологии, предложенные ведущими геронтологами на саммите Национального института старения США (Sierra, 2009) обобщены в два варианта: приоритетный и инженерный. Среди этих подходов, ориентируясь на реальные условия Назарбаев Университета и Центра наук о жизни нами выбирается блок «Поиск маркеров качества здоровья и биомаркеров старения». Результатом предстоящей разработки должен стать комплекс биомаркеров адекватный задаче тестирования потенциальных антивозрастных лекарственных препаратов (*anti – aging medicines*) и антивозрастных технологий (*anti – aging technologies*) на экспериментальных моделях (клеточные культуры, лабораторные животные) и на человеке (здоровые волонтеры и пациенты с «возрастными болезнями»). Из возможностей «инженерного подхода», также обозначенного Национальным институтом старения, выбирается принцип перебора (скрининга) кандидатных фармакологических соединений и технологий, направленных на *Sirtuins* – генов, регулирующих продолжительность жизни у низших организмов и предположительно имеющих значение в продолжительности жизни у людей. При этом планируется основная мишень – *calorie restriction*, поскольку только для этой технологии доказано реальной воздействие на продолжительность жизни многих организмов, включая млекопитающих и человека [80,81,82,83].

Таким образом, определение маркеров старения, установление маркеров гормезиса и поиск миметиков *calorie restriction*, скрининг большого числа синтетических и природных соединений на способность имитировать *calorie restriction*, предположительно будут составлять содержание предстоящих работ.

Искусство медицины состоит в синтезе различных наблюдений, которые чаще весьма вариабельны и неопределенны. Вопросы идентификации гормональных и метаболических факторов, энзиматических и биохимических факторов, повреждений соматического генома, которые играют важную роль в геронтогенезе, представляются весьма актуальными. Известный феномен Л. Хайфлика «лимит Хайфлика» является признанной моделью старения клеток для исследований *in vitro*. В тоже время разработка аналогичных моделей для исследований *in vivo* представляет значительный практический интерес. Новые научные подходы необходимы к изучению роли желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы кишечника с учетом индивидуальных особенностей кишечной микрофлоры [84,85,86].

Для будущих клинических исследований, а также разработки эффективных инноваций геронотехнологий и геронтоинжиниринга (генетические, клеточно-молекулярные регуляторные интервенции в зонах мишенях) нам представляется целесообразным условно выделять следующие возрастные группы, в зависимости от оптимального статуса здоровья: 1. Компенсированный геронтогенез: 65–75 лет. 2. Субкомпенсированный геронтогенез: 76–85 лет. 3. Декомпенсированный геронтогенез: ≥86 лет. Следует еще раз подчеркнуть, что эти возрастные группы весьма условные и у отдельных индивидуумов могут подвергаться значительным колебаниям. В тоже время результативность геронотехнологий и геронтоинжиниринга будет зависеть от состояния оптимального здоровья людей пожилого и старческого возраста. При компенсированном геронтогенезе представляется целесообразным и необходимым применение различных разработок геронтоинжиниринга и геронотехнологий. Субкомпенсированный геронтогенез предусматривает применение разработок геронтоинжиниринга и геронотехнологий заместительного характера, а декомпенсированный геронтогенез- в основном, паллиативного характера.

В заключении необходимо особо выделить, что основная стратегия на современном этапе—не только понять природу старения, но и развить методологию воздействия на процессы старения и замедления их. Первичная стратегия продления жизни, очевидно, может состоять в том, чтобы применять доступные методы анти-старения в надежде на то, что будущее развитие науки и медицины позволит решить многие проблемы более эффективным и кардинальным способом.

Опираясь на анализ доступных данных и результатов исследований в области анти-старения и омоложения, изложенных в предшествующих разделах книги, а также на прогностические заключения ведущих экспертов в области геронтологии, мы попытались представить

некую концепцию, констатирующую желание и возможности участия в процессе изучения предполагаемых регуляторных вмешательств в процесс старения и антистарения человека и коррекции такового.

Концепция, в идеальном варианте развития событий, должна стать основой для развёртывания научно-исследовательской работы, имеющей своей целью создание научных основ обеспечения качественного долголетия населения Республики Казахстан в реальной перспективе.

6.5 КОНЦЕПЦИЯ РАЗВИТИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ КАЧЕСТВЕННОГО ДОЛГОЛЕТИЯ И АНТИСТАРЕНИЯ ДО 2020 ГОДА

6.5.1 Анализ текущей ситуации

В последние годы во многих странах мира, включая Казахстан, наблюдается общее увеличение населения пожилого и старческого возраста. Типичным можно считать пример США, где согласно Бюро переписи населения США количество граждан США в возрасте старше 85 лет уже достигло 3,3 миллионов, и ожидается увеличение их численности до 18,7 миллионов к 2080 году. Эта же тенденция очевидна и в Республике Казахстан. В начале 2009 года общее число пенсионеров в республике достигло 1,6 миллионов, среди них 1,3 миллиона старше 65 лет, к 2030 году прогнозируется, что 11% мужчин и 12% женщин от всего населения страны преувысят возраст в 65 лет. По данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан средняя ожидаемая продолжительность жизни составляет 68,6 лет в настоящее время с очевидной тенденцией роста этого показателя в предстоящие годы. Согласно анализу, проведённому ООН, государство становится «старым» когда пропорция пожилого населения преувышает 7%. В настоящее время в Республике Казахстан эта цифра составляет 7,8%. К настоящему времени отчётливо осознаётся в обществе, что как индивидуальный, так и стратегический аспекты данного вопроса сопряжены с беспрецедентными вызовами для системы здравоохранения, которая уже сегодня сталкивается с необходимостью решения множества технологических, научных, этических и других задач в той или иной степени связанных с демографической трансформацией.

Президентом Казахстана Н. А. Назарбаевым поставлены фундаментальные и вполне реалистичные задачи увеличения продолжительности жизни, а точнее, увеличения количества именно качественных лет жизни казахстанцев. В решении этих задач важную роль будут играть государственные инвестиции в научные исследования и обеспечение доступа к инновационным технологиям диагностики, лечения и профилактики болезней. Многие будет зависеть от научных открытий, которые позволят выявить причины хронических заболеваний и самого старения, а также разработать эффективные меры их предупреждения. Изложенное диктует необходимость разработки серьёзных, всеобъемлющих мер по организации научных исследований и надлежащей инфраструктуры, созданию кадрового потенциала геронтологической службы в Республике Казахстан.

Современные подходы к данной проблеме предусматривают полную реорганизацию и дальнейшее совершенствование службы на основе внедрения надлежащей методологии и надлежащего дизайна научных исследований в области старения и антистарения, но главное, - требуется создание программы системных вмешательств в ключевых точках-мишенях процессов старения и антистарения организма человека и возможной эффективной коррекции их течения (геронтотехнологии и геронтоинжиниринг), разработка интегральных биомаркеров качественного долголетия, антистарения и гормезиса, а также интеграция научного сообщества Казахстана в международное исследовательское сообщество геронтологов.

6.5.2 Видение, цель и задачи

Видение

Разработка цельной научно-инновационной политики и системы эффективного управления научными биомедицинскими исследованиями в области качественного долголетия и антистарения для принятия эффективных государственных решений на национальном уровне с целью повышения и улучшения качества жизни населения, а также укрепления человеческого капитала.

Цель

Целью настоящей концепции является создание и развитие потенциала в области научных исследований качественного долголетия и антистарения, в соответствии с надлежащей международной практикой для обеспечения научно-практических основ устойчивого развития качественного долголетия населения Республики Казахстана.

Задачи

- Создание и развитие необходимой материально-технической базы при частном учреждении «Центр наук о жизни»;
- Развитие кадрового потенциала научных сотрудников, преподавателей медицинских школ и представителей практического здравоохранения совместно с зарубежными партнерами;
- Разработка научно-исследовательских программ по качественному долголетию и антистарению, в соответствии с надлежащей международной практикой и инновационными тенденциями;
- Разработка инновационных герондотехнологий и геронтоинжиниринга в соответствии с международными стандартами;
- Разработка новых методологических подходов исследования старения, прогнозирования биологического возраста, оценки эффективности вмешательств в процессы старения и антистарения;
- Создание и внедрение в научно-образовательный процесс, и практическое здравоохранение усовершенствованной и основанной на доказательной медицине модели качественного долголетия и антистарения;
- Внедрение результатов научных исследований в практику и разработку рекомендаций для развития политики на национальном уровне, с целью повышения и улучшения качества жизни лиц пожилого и старческого возраста.

6.5.3 Механизмы реализации Концепции

Реализация Концепции будет осуществляться по следующим основным направлениям:

- Совершенствование нормативно-правовой базы в области управления и внедрения результатов научных исследований качественного долголетия и антистарения;
- Создание материально-технической базы и совершенствование системы финансирования частного учреждения «Центр наук о жизни»;
- Разработка рекомендаций по созданию новой системы подготовки, оценки качества и уровня профессиональной компетенции научных сотрудников, преподавателей

медицинских школ и представителей практического здравоохранения с учетом международных требований;

- Организация эффективного управления качеством научных исследований и разработки предложений по эффективному внедрению результатов в практическое здравоохранение.

6.5.4 Этапы реализации Концепции

На первом этапе (2011–2013 гг.) будут предусмотрены следующие мероприятия:

- Анализ текущей ситуации и нормативно-правовой базы в области управления научными исследованиями качественного долголетия и антистарения;
- Изучение и анализ медико-демографической ситуации лиц пожилого и старческого возраста в Республике Казахстан;
- Создание базы данных долгожителей в Республике Казахстан и разработка программы комплексного изучения факторов риска патологического старения;
- Анализ международного опыта и изучение существующих биомаркеров старения по информативности, чувствительности и специфичности;
- Изучение влияния фармакологических соединений на биомаркеры старения.

Организационные мероприятия на первом этапе реализации:

- Организация эффективного управления качеством научных исследований на основе надлежащей лабораторной, клинической и научной практик;
- Разработка спецификаций и оснащение современным лабораторным оборудованием частного учреждения «Центр наук о жизни»;
- Разработка и совершенствование институциональной системы финансирования;
- Разработка квалификационных требований для научных сотрудников, преподавателей медицинских школ и представителей практического здравоохранения с целью обучения в ведущих учебных учреждениях в соответствии с приоритетными направлениями научных исследований в области качественного долголетия и антистарения.

Разработка научно-исследовательских программ по следующим приоритетным направлениям:

- Изучение биомаркеров старения на физиологическом, клеточном, молекулярном и хромосомном уровнях;
- Использование эмбриональных стволовых клеток или плюрипотентных стволовых клеток в антистарении;
- Использование фармакологических субстанций для антистарения;
- Использование тканевых субстратов и гормонов в антистарении.

На втором этапе (2014–2016 гг.) будут предусмотрены следующие научно-исследовательские мероприятия:

- Внедрение результатов научных исследований в обучающие программы медицинских школ на до- и последипломном уровне;
- Разработка и проведение доклинических исследований и клинических испытаний в рамках выполняемых научно-исследовательских проектов;

- Проведение экспертизы выполняемых научно-исследовательских проектов с привлечением международных экспертов, анализ научной продукции.

На третьем этапе (2017–2020 гг.) будут предусмотрены следующие мероприятия:

- Проведение клинических исследований в рамках выполняемых научно-исследовательских проектов в соответствии с надлежащей клинической практикой;
- Внедрение результатов научных исследований в области качественного долголетия и антистарения в практическое здравоохранение;
- Разработка инновационных технологий и коммерциализация научных исследований в области качественного долголетия и антистарения;
- Трансферт разработанных биомедицинских технологий на национальном, региональном и международном уровнях;
- Активное участие в постоянном совершенствовании национальной политики управления в области геронтологических исследований и антистарения для неуклонного повышения и улучшения качества жизни лиц пожилого и старческого возраста, а также повышения их роли в обществе.
- Внедрение научных исследований и ключевых индикаторов научных работ для оценки влияния научных открытий.

6.5.5 Ожидаемые результаты

В результате реализации Концепции будут достигнуты следующие результаты:

- Создана современная институциональная инфраструктура и подготовлен научно-практический и педагогический потенциал для выполнения научных исследований и внедрения в практическое здравоохранение полученных результатов в области качественного долголетия и антистарения, в соответствии с международными стандартами и вызовами времени;
- Создана международная сеть научных партнеров из числа мировых лидеров в области долголетия и антистарения;
- Создана база данных и разработана аналитическая программа (software) регистрации населения пожилого и старческого возраста;
- Разработаны интегральные биомаркеры старения для применения в клинической практике и исследовательской работе;
- Установлены и разработаны геропротекторы для повышения качества жизни по мере старения организма;
- Разработана и предложена новая модель антистарения на основе высокотехнологичных биомедицинских методов исследования в области качественного долголетия;
- Разработаны основные показатели мониторинга осуществления политики в области активной старости на национальном уровне;
- Повышение уровня и улучшение качества активной жизни пожилого населения через трансферт разработанных биомедицинских технологий в регионы;
- Коммерциализация результатов научных проектов в области качественного долголетия и антистарения.

Реализация предлагаемой Концепции позволит произвести коренные преобразования в научно-исследовательском процессе и координации государственной политики в области качественного долголетия и антистарения, поднять качество проводимых медицинских научно-исследовательских программ и проектов до уровня международных стандартов.

Будут разработаны научно-обоснованные рекомендации для формирования и развития системы геронтологической помощи населению Республике Казахстан, что должно существенно продлить и улучшить качество активной жизни населения страны, а также укрепить человеческий капитал.

6.6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования в области качественного долголетия, основанные на изучении и понимании демографической ситуации в Республике Казахстан, являются основным приоритетом «Центра наук о жизни» Назарбаев Университета. Данные статистического анализа указывают на то, что население Республики Казахстан «стареет», а затраты на поддержание здоровья людей пожилого и старческого возраста становятся серьезным бременем для системы здравоохранения и социального обеспечения. Современные достижения и результаты медико-биологических исследований открывают новые многообещающие горизонты науки о долголетье и антистарении. Уже первые результаты этих исследований позволяют говорить о возможности контроля процессов, приводящих либо к нормальному и качественному долголетию, либо к патологическому старению. Основная стратегия, принятая на современном этапе - не только понять природу старения, но и развить методологию воздействия на процессы, приводящие к патологическому старению с целью их отмены или замедления. Первичная тактика геронтологии, очевидно, будет состоять в том, чтобы применять доступные методы геронтотехнологий и геронтоинжиниринга в надежде на то, что будущее развитие медицинской науки и практики позволит решить многие проблемы более кардинальным способом.

Настоящая Концепция разработана в соответствии с:

- Кодексом Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения»
- Законом Республики Казахстан от 19 января 2011 года «О статусе «Назарбаев Университет», «Назарбаев Интеллектуальные школы» и «Назарбаев Фонд»;
- Законом Республики Казахстан от 18 февраля 2011 года «О науке»;
- Государственной программой форсированного индустриально-инновационного развития на 2010-2014 годы, утвержденной Указом Президента Республики Казахстан от 19 марта 2010 года № 958;
- Государственной программой развития здравоохранения «Саламатты Казахстан» 2011-2015 годы, утвержденной Указом Президента Республики Казахстан от 29 ноября 2010 года № 1113;
- Государственной программой развития науки и образования 2011-2015 годы, утвержденной Указом Президента Республики Казахстан от 7 декабря 2010 года № 1118;
- Стратегическим планом Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2010-2014 годы, утвержденным постановлением Правительства Республики Казахстан от 10 февраля 2010 года № 81;
- Концепцией реформирования медицинской науки Республики Казахстан на 2008-2012 годы, утвержденной приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 февраля 2008 года № 79;
- Посланием Главы государства народу Казахстана от 29 января 2010 года «Новое десятилетие – новый экономический подъем – новые возможности Казахстана»;
- Стратегией АО «Новый университет Астаны» на 2010 – 2012 гг., утвержденной Советом директоров Университета 17 октября 2009 г.

Индикаторы

- 1. Развитие инфраструктуры:** создание лабораторной инфраструктуры Центра наук о жизни, которая обеспечит развитие региональных и международных научно-инновационных исследований.
- 2. Тренинги и человеческие ресурсы:** Количество научных сотрудников работающих в центре, которые прошли или проходят обучение на последипломном уровне по основным направлениям совместно с международными партнерами.
- 3. Международное сотрудничество:** Создание Международного экспертного совета. Количество и длительность официальных партнерских взаимоотношений с ведущими международными академическими и исследовательскими учреждениями.
- 4. Научный продукт:** Количество публикаций по научным работам проводимых в Центре наук о жизни. Импакт-фактор данных публикаций.
- 5. Политический уровень и внедрение в практическую деятельность:** Степень влияния результатов научных работ, проведенных в центре наук о жизни на принятие решений на государственном уровне в сфере здравоохранения и социального обеспечения.
- 6. Экономия затрат и возмещения расходов:** Оценка экономии затрат через внедрение новых технологий разработанных в Центре наук о жизни. Количество патентов, сертификатов, лицензий и компаний при Центре наук о жизни. Доход от интеллектуальной собственности через коммерциализацию научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. A report of a Joint Rural Health Advisory Committee and State Community Health Services Advisory Committee Work Group May 2006 Community and Family Health Division, Office of Rural Health and Primary Care and Office of Public Health Practice, Minnesota Department of health.
2. de Grey A., Rae M. Ending Aging: The Rejuvenation Breakthroughs That Could Reverse Human Aging in Our Lifetime. NewYork, NY: St. Martin's Press; 2007 Sep:416.
3. National Institute on Aging Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) http://www.grc.nia.nih.gov/blsahistory/blsa_4.htm.
4. Baltimore Longitudinal Study of Aging. <http://www.grc.nia.nih.gov/branches/blsa/blsa.htm>.
5. Tobin J. D. Glucose metabolism and aging dilemmas of determinants, definition, diagnosis, and disease. In: Cristifalo VJ, ed. *Altered Endocrine Status during Aging*. New York, NY: Alan R. Liss; 1984:115–124.
6. Lindeman R.D., Tobin J., Shock N.W. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33:278–285.
7. Hershcopf R.J., Elahi D., Andres R. et al. Longitudinal changes in serum cholesterol in man: an epidemiologic search for an etiology. *J Chronic Dis*. 1982;35:101–114.
8. Sorkin J.D., Andres R., Muller D.C., Baldwin H.L., Fleg J.L. Cholesterol as a risk factor for coronary heart disease in elderly men. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Ann Epidemiol*. 1992;2:59–67.
9. Hougaku H., Fleg J.L., Lakatta E.G. et al. Effect of light-to-moderate alcohol consumption on age-associated arterial stiffening. *Am J Cardiol*. 2005;95:1006–1010.
10. Михельсон В.М. Наследственное преждевременное старение человека. *Клин.геронтол*. 1996;4:4–10, 14.
11. Rattan S.I. Hormesis in aging. *Ageing Res Rev*. 2008 Jan;7(1):63–78.
12. Rattan S.I. Targeting the age-related occurrence, removal, and accumulation of molecular damage by hormesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1197:28–32.
13. Frolkis V.V. Stress-age syndrome. *Mech Ageing Dev*. 1993;69:93–107.
14. Hoffmann G.R. A perspective on the scientific, philosophical, and policy dimensions of hormesis. *Dose-Response*. 2009;7:1–51.
15. Mattson M.P. Hormesis and disease resistance: activation of cellular stress response pathways. *Hum Exp Toxicol*. 2008;27:155–162.
16. Kahn A., Olsen A. Stress to the rescue: is hormesis a 'cure' for aging? *Dose Response*. 2009; 7;8(1):48–52.
17. Rattan S.I. Principles and practice of hormetic treatment of aging and age-related diseases. *Hum Exp Toxicol*. 2008 Feb;27(2):151–154.
18. Kaerberlein T.L., Smith E.D., Tsuchiya M. et al. Lifespan extension in *Caenorhabditis elegans* by complete removal of food. *Aging Cell*. 2006 Dec;5(6):487–494.

19. Andrews G.R., Sidorenko A., Andrianova L.F. et al. The United Nations research agenda on ageing for the 21st century. Усп. геронтол. 2001;7:7–25.
20. Le Couteur D.G., Simpson S.J. Adaptive senectitude: the prolongevity effects of aging. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2011;66:179–182.
21. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956;11:298–300.
22. Harman D. Prolongation of the normal lifespan and inhibition of spontaneous cancer by antioxidants. *J Gerontol.* 1961;16:247–254.
23. Yoshihara D., Fujiwara N., Suzuki K. Antioxidants: benefits and risks for long-term health. *Maturitas.* 2010;67:103–107.
24. Perez V.I., Bokov A., Van Remmen H. et al. Is the oxidative stress theory of aging dead? *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:1005–1014.
25. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. CD007176.
26. Miller E.R., Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R.A., Appel L.J., Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142:37–46.
27. Brown-Borg H.M. Hormonal regulation of longevity in mammals. *Ageing Res Rev.* 2007;6:28–45.
28. Nass R., Park J., Thorner M.O. Growth hormone supplementation in the elderly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:233–245.
29. Thorner M.O. Statement by the Growth Hormone Research Society on GH/IGF-I axis in extending health span. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2009;64A:1039–1044.
30. Liu H., Bravata D.M., Olkin I. et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med.* 2007;146:104–115.
31. Hersch E.C., Merriam G.R. Growth hormone (GH)-releasing hormone and GH secretagogues in normal aging: fountain of youth or pool of Tantalus? *Clin Interv Aging.* 2008;3:121–129.
32. Bartke A., Coschigano K., Kopchick J. et al. Genes that prolong life: relationships of growth hormone and growth to aging and life span. *J Gerontol A Biol Sci.* 2001;56:B340–B349.
33. Handelsman D.J. Testosterone: use, misuse and abuse. *Med J Aust.* 2006;185:436–439.
34. Kamel N.S., Gammack J., Cepeda O., Flaherty J.H. Antioxidants and hormones as antiaging therapies: high hopes, disappointing results. *Cleve Clin J Med.* 2006;73:1049–1056, 1058.
35. Basaria S., Coviello A.D., Travison T.G. et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010;363:109–122.
36. Bhagra S., Nippoldt T.B., Nair K.S. Dehydroepiandrosterone in adrenal insufficiency and ageing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:239–243.
37. Olsen G.G., Everitt A.V. Retardation of the ageing process in collagen fibres from the tail tendon of the old hypophysectomized rat. *Nature.* 1965;206:307–308.
38. Schratzenholz A., Soskić V. What does systems biology mean for drug development? *Curr Med Chem.* 2008;15(15):1520–8.
39. Bartke A., Coschigano K., Kopchick J. et al. Genes that prolong life: relationships of growth hormone and growth to aging and life span. *J Gerontol A Biol Sci.* 2001;56:B340–B349.
40. Ristow M., Zarse K. How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: the concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). *Exp Gerontol.* 2010;45:410–418.
41. Le Couteur D.G., Simpson S.J. Adaptive senectitude: the prolongevity effects of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66:179–182.
42. Ingram D.K., Zhu M., Mamczarz J. et al. Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Aging Cell.* 2006;5:97–108.
43. Everitt A.V., Rattan S.I., Le Couteur D.G., de Cabo R. eds. *Calorie Restriction, Aging and Longevity.* New York, NY:Springer Press; 2010.
44. Lee K.P., Simpson S.J., Clissold F.J. et al. Lifespan and reproduction in *Drosophila*: new insights from nutritional geometry. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:2498–2503.
45. Simpson S.J., Raubenheimer D. Caloric restriction and aging revisited: the need for a geometric analysis of the nutritional bases of aging. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2007;62:707–713.
46. Simpson S.J., Raubenheimer D. Macronutrient balance and lifespan. *Aging (Albany, NY).* 2009;1:875–880.
47. Minor R.K., Allard J.S., Younts C.M., Ward T.M., de Cabo R. Dietary interventions to extend lifespan and health-span based on calorie restriction. *J Gerontol.* 2010;65:695–703.
48. Ingram D.K., Anson R.M., de Cabo R. et al. Development of calorie restriction mimetics as a prolongevity strategy. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1019:412–423.
49. Sinclair D.A. Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. *Mech Ageing Dev.* 2005;126:987–1002.
50. Sharp Z.D. Aging and TOR: interwoven in the fabric of life. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68:587–597.
51. Fontana L., Partridge L., Longo V.D. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science.* 2010;328:321–326.
52. Baur J.A. Resveratrol, sirtuins, and the promise of a DR mimetic. *Mech Ageing Dev.* 2010;131:261–269.
53. Owens J. Determining druggability. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:187.
54. Macarron R. Critical review of the role of HTS in drug discovery. *Drug Discov Today.* 2006;11:277–279.

55. Butler R.N., Sprott R., Warner H. et al. Biomarkers of Aging: From Primitive Organisms to Man. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(6):B560-7.
56. Ingram D.K., Nakamura E., Smucny D., Roth G.S., Lane M.A. Strategy for identifying biomarkers of aging in long-lived species. *Exp Gerontol*. 2001;36:1025-1034.
57. Blagosklonny M.V. Validation of anti-aging drugs by treating age-related diseases. *Aging (Albany NY)*. 2009;1:281-288.
58. Ebisawa K., Kagami H., Kato R., Yamada Y., Ueda M. Regenerative medicine for anti-aging. *Nippon Rinsho*. 2009; 67(7):1402-1406.
59. Nelson T.J., Martinez-Fernandez A., Terzic A. Induced pluripotent stem cells: developmental biology to regenerative medicine. *Nat Rev Cardiol*. 2010 Dec;7(12):700-710.
60. Yamanaka S., Blau H.M. Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature*. 2010 Jun 10;465(7299):704-712.
61. Hass R. Retrodifferentiation—a mechanism for cellular regeneration? *Biol Chem*. 2009; 390(5-6):409-416.
62. Ratajczak M.Z., Liu R., Ratajczak J., Kucia M., Shin D.M. The role of pluripotent embryonic-like stem cells residing in adult tissues in regeneration and longevity. *Differentiation*. 2011.
63. Suhr S.T., Chang E.A., Tjong J. et al. Mitochondrial rejuvenation after induced pluripotency. *PLoS One*. 2010; 5(11):e14095.
64. Rosca M.G., Lemieux H., Hoppel C.L. Mitochondria in the elderly: is acetylcarnitine a rejuvenator? *Adv Drug Deliv Rev*. 2009 Nov 30;61(14):1332-1342.
65. Hanson S.E., Gutowski K.A., Hematti P. Clinical applications of mesenchymal stem cells in soft tissue augmentation. *Aesthet Surg J*. 2010; 30(6):838-842.
66. Muraro P.A., Abrahamsson S.V. Resetting autoimmunity in the nervous system: the role of hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;1 1(11):1265-1275.
67. Weyand C.M., Fujii H., Shao L., Goronzy J.J. Rejuvenating the immune system in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009; 5(10):583-588.
68. Swain S.L., Nikolich-Zugich J. Key research opportunities in immune system aging. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 2009; 64(2):183-186.
69. Mehr R., Melamed D. Reversing B cell aging. *Aging (Albany NY)*. 2011 Apr;3(4):438-443.
70. Cox L.S., Mason P.A. Prospects for rejuvenation of aged tissue by telomerase reactivation. *Rejuvenation Res*. 2010; 13(6):749-754.
71. Shay J.W., Wright W.E. Use of telomerase to create bioengineered tissues. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1057:479-91.
72. Harley C.B., Liu W., Blasco M. et al. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program. *Rejuvenation Res*. 2011; 14(1):45-56.
73. Handelsman D.J. An old emperor finds new clothing: rejuvenation in our time. *Asian J Androl*. 2011;13:125-129.
74. The American Academy of Anti-Aging Medicine's Official Position Statement on The Truth About Human Aging Intervention http://www.worldhealth.net/pdf/OfficialStatement_Truth-Aging-Intervention
75. Ugalde A.P., Mariño G., López-Otín C. Rejuvenating somatotrophic signaling: a therapeutical opportunity for premature and article title aging? *Aging (Albany NY)*. 2010; 2(12):1017-1022.
76. White Paper Guidance for Physicians on Hormone Replacement Therapy (HRT) Released 27 April 2007; Updated 22 May 2007. http://www.worldhealth.net/pdf/WhitePaper_GuidancePhysicians-HRT.pdf
77. Saccà F., Quarantelli M., Rinaldi C. et al., A randomized controlled clinical trial of growth hormone in amyotrophic lateral sclerosis: clinical, neuroimaging, and hormonal results. *J Neurol*. 2011 Jun 25. DOI: 10.1007/s00415-011-6146-2
78. Parameshwaran K., Irwin M.H., Steliou K., Carl A. Pinkert D-galactose effectiveness in modeling aging and therapeutic antioxidant treatment in mice. *Rejuvenation Res*. 2010;13(6):729-35.
79. Obrenovich ME, Nair NG, Beyaz A, Aliev G, Reddy VP. The role of polyphenolic antioxidants in health, disease, and aging. *Rejuvenation Res*. 2010;13(6):631-643.
80. Balázs G. Network reconstruction reveals new links between aging and calorie restriction in yeast. *HFSP J*. 2010; 4(3-4):94-99.
81. Redman L.M., Huffman K.M., Landerman L.R. et al. Effect of caloric restriction with and without exercise on metabolic intermediates in nonobese men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):E312-E321.
82. Omodei D., Fontana L. Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease. *FEBS Lett*. 2011. 6;585(11):1537-42.
83. Huffman D.M. Exercise as a calorie restriction mimetic: implications for improving healthy aging and longevity *Top Gerontol*. 2010;37:157-174.
84. Haeflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961;25:585-621.
85. Kirkwood T.B.L. Evolution of ageing. *Nature*. 1977;270:301-304.
86. Kirkwood T.B.L., Price J., Grove E.A. The dispersion of neuronal clones across the cerebral cortex. *Science*. 1992;258:317-320.

Об авторах

Научная работа подготовлена к публикации коллективом авторов из Центра наук о жизни Назарбаев Университета:

Алмаз Шарман—доктор медицинских наук, профессор, заместитель председателя исполнительного совета Назарбаев Университета.

Жаксыбай Жумадилов—заслуженный деятель Республики Казахстан, доктор медицинских наук, профессор, генеральный Директор Центра наук о жизни Назарбаев Университета.

Раушан Исаева—доктор медицинских наук, заместитель Генерального директора Центра наук о жизни Назарбаев Университета.

Александр Гуляев—доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Центра наук о жизни Назарбаев Университета.

Талгат Нургожин—доктор медицинских наук, профессор, директор департамента организации и развития трансляционной медицины, долголетия и глобального здоровья Центра наук о жизни Назарбаев Университета.

Алмагуль Кушугулова—доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Центра наук о жизни Назарбаев Университета.

Быкытгуль Ермекбаева—доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Центра наук о жизни Назарбаев Университета.

Айнур Акильжанова—доктор медицинских наук, директор департамента организации и развития геномики и персонализированной медицины Центра наук о жизни Назарбаев Университета.

Адил Супиев—магистр общественного здравоохранения, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Центра наук о жизни Назарбаев Университета.

ЦЕНТР НАУК О ЖИЗНИ

Центр наук о жизни был создан в декабре 2010 года в качестве частного учреждения при Назарбаев Университете. Центр наук о жизни закладывает научные основы трансформирования медицины и системы здравоохранения в Казахстане, посредством инновационных научных исследований, практической реализации прорывных открытий, а также подготовки будущих лидеров науки и практики, внедряя принципы доказательной, персонализированной медицины в целях улучшения здоровья, качества жизни и долголетия населения страны.

МИССИЯ

Развитие фундаментальной науки и приобретение новых знаний о природе и поведении живых организмов, а также применение этих знаний для улучшения качества жизни, обеспечение долголетия и снижения бремени болезней у людей.

ВИДЕНИЕ

Улучшение качества жизни, здоровья и долголетия, путем практического внедрения современных достижений в области биомедицины в клиническую практику, а также развитие устойчивой научно-правовой базы для создания конкурентоспособной биомедицинской промышленности, с последующим вкладом в диверсификацию Казахстанской экономики.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Геномные исследования и персонализированная медицина
- Регенеративная медицина, биоинжиниринг и искусственные органы
- Трансплантология, клеточная терапия и тканевой биоинжиниринг
- Трансляционная медицина и качественное долголетие
- Инициативы Глобального здоровья