

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ БИОРЕГУЛЯЦИИ
И ГЕРОНТОЛОГИИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ОНКОЛОГИИ им. Н.Н. Петрова

RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES
GERONTOLOGICAL SOCIETY

RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES
NORTH-WESTERN BRANCH
SAINT PETERSBURG INSTITUTE OF BIOREGULATION
AND GERONTOLOGY

RUSSIAN FEDERATION MINISTRY OF HEALTH
N.N. PETROV RESEARCH INSTITUTE OF ONCOLOGY

V. N. ANISIMOV

**MOLECULAR
AND PHYSIOLOGICAL
MECHANISMS
OF AGING**

**St. PETERSBURG
«NAUKA»
2008**

В.Н. Анисимов

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ
И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ
СТАРЕНИЯ

Издание второе, дополненное

Санкт-Петербург
«НАУКА»
2008

УДК 613.9

ББК 28.03

А67

Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Наука, 2008. — Т. 2. — 434 с.

ISBN 978-5-02-026357-4 (Т. 2)

В монографии проанализированы основные концепции о природе старения, история их возникновения и эволюция. Изложены современные представления о молекулярных, клеточных и физиологических механизмах старения, роли повреждений и репарации ДНК, теломер и теломеразы, мутаций и генов, пролиферации и апоптоза в процессах старения и развития ассоциированной с возрастом патологии. Детально освещены такие вопросы, как роль старения в возникновении злокачественного роста, использование мутантных, трансгенных и нокаутных животных в изучении старения и возрастной патологии, эффективность и безопасность применения средств увеличения продолжительности жизни. Уделено внимание биомаркерам и демографическим аспектам старения. Кратко рассмотрены основные этапы, приоритеты и перспективы современного развития геронтологии в мире и России.

Монография представляет интерес для биологов, физиологов, биохимиков, генетиков, врачей всех специальностей, аспирантов и студентов, интересующихся проблемами геронтологии и увеличения продолжительности жизни.

Anisimov V. N. Molecular and Physiological Mechanisms of Aging: 2 vol. — 2nd ed. — St. Petersburg: Publishing house Nauka, 2008. — Vol. 2. — 434 p.

ISBN 978-5-02-026357-4 (Т. 2)

The analysis of basic concepts on the origin of aging are given in the monograph. The current data on molecular, cellular and physiological mechanisms of aging, including the role of DNA damage and repair, telomere and telomerase, mutations and gene expression, proliferation and apoptosis in aging and age-associated pathology are critically reviewed. The special attention are paid to relationships between aging and cancer, to the advantages and disadvantages of the using of mutant, transgenic and knockout animals in research on aging and age-associated pathology. The available data on the efficacy and safety of pharmacological interventions on life span are critically reviewed as well as modern approaches to biological age estimation, demographic trends, mathematical and other recent theories in gerontology. The brief view on the state-of-art, priorities and perspectives of fundamental gerontology in the world and in Russia are given as well.

The book is addressed to a wide range of biologists, physiologists, biochemists, geneticist and medical doctors and students who interested in gerontology and life extension.

Рецензенты:

акад. *В. П. СКУЛАЧЕВ*, проф. *А. И. ЯШИН*, к. б. н. *А. М. ОЛОВНИКОВ*

*Издание осуществлено при финансовой поддержке
Российского фонда фундаментальных исследований по проекту 08-04-07005-д*



При оформлении обложки использованы фрагменты картин Густава Климта

ISBN 978-5-02-026327-7

ISBN 978-5-02-026357-4 (Т. 2)

© В. Н. Анисимов, 2008

© Издательство «Наука», 2008

Часть V

**МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ СТАРЕНИЯ
КАК СРЕДСТВА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ
ЕГО МЕХАНИЗМОВ**

Глава 12

МУТАНТНЫЕ И ТРАНСГЕННЫЕ ЖИВОТНЫЕ В ИЗУЧЕНИИ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

Когда душе и торопкой и робкой
Предстанет вдруг событий глубина,
Она бежит виющеюся тропкой,
Но смерти ей тропинка не ясна.

Осип Мандельштам

12.1. ВВЕДЕНИЕ

Различия между линиями мышей по продолжительности жизни и патологии, включая рак, свидетельствуют о важной роли генов как детерминант этих параметров, хотя существуют доказательства участия в этом и эпигенетических механизмов, таких как импринтинг. Известны гены, которые определяют вариации в продолжительности жизни генетически родственных линий (de Naan et al., 1998). Эти гены имеют высокий порог чувствительности и определяют генетическую стабильность линии животных (Jazwinski, 1999). В течение последних десяти лет создан ряд генетических моделей животных с увеличенной или уменьшенной продолжительностью жизни. Описаны трансгенные модели увеличения продолжительности жизни нематод и плодовых мух (Tower, 2000). В экспериментальную геронтологию стали внедряться модели млекопитающих, прежде всего мышей, со спонтанными и индуцированными мутациями, гомозиготные нокаутные и трансгенные модели (Andersen, 2001; Anisimov, 2001, 2003). Следует подчеркнуть, что, хотя эффекты некоторых генетических модификаций проявляются лишь в определенные периоды развития особи, они могут проявляться и в течение всей жизни животного. Имеется довольно много существенных ограничений при интерпретации данных, полученных в опытах с использованием трансгенных животных (Jazwinski, 1999). С одной стороны, «выключение» специфической функции какого-либо гена может привести к ошибочному заключению о его функции, поскольку компенсаторные механизмы организма могут значительно изменить физиологию животного. С другой стороны, суперэкспрессия гена может не оказать никакого влияния на продолжительность жизни или параметры старения животного. Jazwinski (1999) заметил, что при суперэкспрессии трансгенов, вероятнее всего, будет происходить их взаимодействие с другими генами и с окружающей средой, как внешней, так и внутренней.

Вопрос о взаимоотношениях между процессами старения и канцерогенеза интенсивно обсуждается в течение многих лет (см. главу 11). Зависимость частоты развития злокачественных новообразований от возраста рассматривается в соответствии с предположением, что для канцерогенеза не-

обходимы множественные генетические изменения. Хотя достижения молекулярной биологии во многом способствовали выявлению многих сторон взаимоотношений между канцерогенезом и старением, все еще неясно, являются ли генетические маркеры общими для всех типов рака и какие из них ассоциированы с возрастным увеличением частоты рака. Трансгенные технологии позволили создать модели, позволяющие изучать отдельные звенья процессов, ведущих к потере контроля за клеточным циклом и развитию опухолей. Трансгенные модели весьма удобны для обнаружения и изучения канцерогенных и химических агентов (Alexander, 2000). Трансгенные и нокаутные мышинные модели, характеризующиеся укороченной или увеличенной продолжительностью жизни, дают уникальную возможность оценить роль генов, вовлеченных в процесс старения, в механизмах развития возрастной патологии, включая рак.

Однако нужно отдавать себе отчет в том, что в организме гены находятся в сети сложных взаимодействий и при получении нокаутированных животных однозначная информация о функции исследуемого гена получается сравнительно редко. Один и тот же ген, инактивированный у животных разных линий, может приводить к разным фенотипическим эффектам из-за отличий в геномной структуре разных линий.

12.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ

Трансгенные животные — это животные, несущие фрагмент чужеродной ДНК, устойчиво интегрированный в геном организма, или имеющие часть удаленного или видоизмененного генома. При этом полученные генетические изменения устойчиво передаются потомкам. Первое сообщение, описывающее методику получения трансгенных мышей, было опубликовано в 1980 г. (Turens, Boveris, 1996). В последние годы трансгенные мыши широко используются для изучения различных биомедицинских проблем (Anisimov, 2003; Transgenic Animal..., 2006). Существует два основных экспериментальных подхода, в рамках которых трансгенные мыши могут быть использованы для изучения старения: 1) *приобретение функции* и 2) *уменьшение или потеря функции*.

Трансгенных мышей обычно получают с помощью трех методических приемов. Наиболее простой и широко используемый — метод микроинъекции экзогенной ДНК в оплодотворенную яйцеклетку. Оплодотворенная яйцеклетка перемещается к маточной трубе псевдобеременных самок и развивается в ней. Интродукция экзогенной ДНК в геном оплодотворенной яйцеклетки, как полагают, происходит при обычном процессе расщепления и репарации хромосом, происходящем в геноме случайным образом. При этом методе создания трансгенных мышей важно, чтобы, несмотря на случайный характер процесса интеграции, экзогенная ДНК была интегрирована в геном всех клеток в организме, особенно половых клеток. Когда инте-

грирование происходит на более поздних стадиях эмбрионального развития, получают мозаичных животных, в которых экзогенная ДНК определяет специфичность развития отдельных клеточных образований или клеточных пулов.

Трансгенные мыши также могут быть получены инфицированием на ранней стадии эмбрионов рекомбинантным ретровирусным геном. Этот метод имеет преимущество только в том случае, когда одна копия провируса проявляется при хромосомной интеграции сайтов. Эта методика имеет несколько ограничений. Например, ретровирус не может равномерно инфицировать все клетки на ранних стадиях развития эмбрионов, поэтому частота трансфекции вируса относительно низка. Кроме того, экспрессия генов, введенных в ретровирусный вектор, довольно низка, и только относительно малый фрагмент ДНК (меньше 10 тысяч пар оснований) может быть клонирован в ретровирусный вектор.

Третий метод для получения трансгенных мышей имеет ряд преимуществ благодаря плюрипотентности эмбриональных клеток линии ES. При этом клетки ES в культуре модифицируются с помощью обычного метода введения гена и модифицированные клетки повторно вводятся в ранние бластоцисты, которые пересаживаются псевдобеременным самкам. Модифицированные ES клетки способствуют развитию химерного потомства; можно получить химерных мышей, в которых клетки ES вносят вклад в зародышевую линию. Этот метод позволяет исследователю отбирать *in vitro* желательный генотип или фенотип ES клеток. Указанный метод используется преимущественно для получения трансгенных конструкций, несущих мутацию в специфичном гене. Эти мутации могут инактивировать ген или изменять функцию белка. Метод имеет некоторые преимущества при сравнении с другими, хотя следует отметить, что получение культуры клеток и обеспечение полной плюрипотентности ES клеток технически довольно сложно.

12.3. ВЫБОР ЛИНИИ МЫШЕЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ТРАНСГЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Вопрос о выборе линии мышей для выведения трансгенных животных, используемых в исследовании старения, обсуждался многими авторами (Andersen, 2001; Transgenic Animal..., 2006). Различные гибридные и инбредные линии использовались для получения трансгенных мышей методом микроинъекции (Hogan et al., 1994). Наиболее часто ДНК вводили второму поколению (F2) гибридной зиготы, полученной при скрещивании самок гибридов первого поколения (F1) и самцов гибридов F1 мышей (например, C57BL/6×SJL; C57BL/6×DBA; C57BL/6×C3H/He, или BALB/c×C57BL/6). Полученные мыши F2 были скрещены с потомками второго поколения для получения третьего поколения (F3). Затем трансгенная линия мышей выводилась путем скрещивания гибридных потомков, дающих поколения F4, F5,

F6, и т. д. Из-за постоянных рекомбинаций от мыши к мыши, от поколения к поколению генетическое изменение будет значительно. Другими словами, никакая мышь не будет генетически сходна с любой другой мышью. Эти генетические отклонения создают главную проблему для изучения старения из-за трудности в поддержании наследственно устойчивой колонии гибридных мышей. Например, непрерывное размножение F2, F3, F4 и последующих поколений мышей привело бы к генетическому изменению и незапланированной селекции (по жизнеспособности, плодовитости и т. д.). Поэтому весьма вероятно, что продолжительность жизни и патологические характеристики любой колонии гибридных мышей значительно изменятся со временем. Это ограничивает использование колоний гибридных мышей для исследования старения, так как практически не удастся получить колонию животных с идентичным генотипом. Проблема поддержания наследственно устойчивой колонии гибридных мышей может быть частично решена регулируемым размножением трансгенных животных и генерацией поколения F1 при скрещивании с родительской линией нетрансгенных мышей. Такая стратегия размножения обеспечивает гетерозиготность колонии трансгенных мышей. Даже если исследователь получает гомозиготных трансгенных мышей, впоследствии в колонии все равно произойдет генетический дрейф и селекция.

Проблемы генетической модификации животных и генетического дрейфа/селекции могут быть минимизированы при использовании инбредных линий мышей для получения трансгенных животных. Хотя такие инбредные трансгенные мыши были получены (например, на линиях C57BL/6, FVB/N, BALB/c, и C3H) (Hogan et al., 1994), эффективность получения трансгенных мышей в инбредных линиях относительно низка. Например, R. L. Brinster и соавт. (1985) сообщили, что эффективность получения трансгенных мышей на линии C57BL/6 была в восемь раз ниже по сравнению с линией (C57BL/6×SJL) — 3.3 % по сравнению с 27.1 %. Отмечены подобные различия и в эффективности получения трансгенных мышей на инбредных линиях C57BL/6 и C3HeB/Fe по сравнению с первым поколением гибридов BALB/c×C57BL/6 и C57BL/6×DBA₂. Таким образом, первоначальные затраты и время, требуемое для получения трансгенных мышей инбредных линий, намного больше, чем для гибридных мышей. Однако инбредные линии мышей, имеющие соответствующие элементы в гене (промотор/активатор), более приемлемы для экспрессии трансгена, чем гибридные мыши. Наиболее важно то, что в этом случае не нужно поддерживать наследственную устойчивость в колониях мышей. При исследовании старения к наиболее широко используемым для получения трансгенных животных относятся такие инбредные линии мышей, как C57BL/6, DBA/2, CBA/Ca, и BALB/c. Сведений о выживаемости и патологических процессах, которые развиваются при старении у мышей этих четырех инбредных линий, достаточно много (Masoro, 1991). Напротив, нет данных по выживаемости и патологическим процессам в колониях гибридных мышей, поддерживаемых путем непрерывного скрещивания гибридов, и такие ко-

лонии гибридных мышей не использовались ранее в исследованиях старения. Из-за проблем генетической вариабельности, генетического дрейфа/селекции и недостатка данных по продолжительности жизни и патологии гибридных колоний получение трансгенных мышей инбредных линий для исследования механизмов старения требует дополнительных расходов и усилий.

12.4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ, УСКОРЯЮЩИЕ СТАРЕНИЕ У МЫШЕЙ

12.4.1. Трансгенные мыши с суперэкспрессией гормона роста

В ряде экспериментов с трансгенными животными, несущими дополнительные копии гена ГР человека или животными, у которых повышена экспрессия этого гена ($GH^{+/+}$), что приводит к повышенной продукции ГР, наблюдаются признаки преждевременного старения, а продолжительность жизни в два раза меньше, чем у мышей дикого типа (Steger et al., 1993). У мышей с избыточной экспрессией гена ГР отмечены увеличение интенсивности свободнорадикальных процессов, значительное уменьшение активности каталазы в печени и почках (Brown-Borg, Rakozu, 2000) и наблюдаются признаки преждевременного старения нервной системы, включая уменьшение обмена катехоламинов, развитие астроглиоза, нарушение способности к обучению и снижение памяти (Steger et al., 1993; Meliska et al., 1997). Такие животные рано достигают половой зрелости и раньше прекращают размножаться, чем контрольные мыши дикого типа (Steger et al., 1993). Этот эффект у трансгенных $GH^{+/+}$ мышей связан с дегенеративными процессами в яичниках (Mayerhofer et al., 1990). Важно отметить, что у $GH^{+/+}$ мышей существенно увеличена частота развития опухолей (Wolf et al., 1993; Snibson et al., 1999). У мышей, трансфицированных ГР человека, в возрасте 16—24 месяцев развиваются аденомы гипофиза, секретирующие как ГР, так и пролактин (Asa et al., 1990).

Возрастные изменения регуляции активности инсулиноподобного фактора роста 2 играют важную роль в возникновении ряда метаболических нарушений и заболеваний, включая рак (Dilman, 1994). При использовании конструкции, в которой кодирующая область гена мышинового инсулиноподобного фактора роста 2 (Igf-2) была поставлена под контроль гена кератинового промотора, были получены 4 трансгенные линии мышей, у которых наблюдался ускоренный рост кожи, о чем можно было судить по избыточной ее складчатости (Ward et al., 1994). Экспрессия Igf-2 была высока в коже, желудочно-кишечном тракте и в матке. Общий вес тела мышей увеличивался незначительно. Авторы макроскопически не выявили образования опухолей, однако было отмечено увеличение пролиферации в тканях, в которых экспрессировался этот ген.

12.4.2. Мыши с генетическим ожирением

У самок мышей с генетическим ожирением (ob/ob) существенно укорочена продолжительность жизни и повышена скорость старения коллагена хвоста и тимусзависимого иммунного ответа (Smith et al., 1991). Обогащенная жиром диета увеличивает частоту спонтанных опухолей молочной железы у мышей с генетическим ожирением (Waxler et al., 1979). Следует отметить, что у крыс, несущих мутацию (ob/ob), выражена гиперлипидемия (гиперглицидемия и умеренная гиперхолестеринемия), и они склонны к спонтанной гипертонии (Koletski, Puterman, 1976). Умирают эти животные от преждевременно развивающейся почечной недостаточности или от осложнений атеросклероза. Значительное уменьшение продолжительности жизни наблюдалось у тучных (fa/fa) крыс Zuker по сравнению с контрольными FA/FA крысами (Jonhson et al., 1997).

12.4.3. Мыши с ускоренным старением (SAM)

Линия SAM (senescence accelerated mouse) была получена путем селекции мышей линии AKR/J (Takeda, 1999; Hosokawa, 2002). Существует несколько сублиний мышей, живущих в среднем 12—15 месяцев, предрасположенных к ускоренному старению — SAMP (prone) и устойчивых к преждевременному старению — SAMPR (resistant), являющихся контролем к SAMP. Все эти сублинии довольно близки генетически, но отличны от линии AKR/J (Takeda, 1999; Butterfield, Poon, 2005). Данные генотипирования с использованием микросателлитных маркеров позволили предположить, что четыре локуса, расположенных в хромосомах 4, 14, 16 и 17, содержат гены, ответственные за ускоренное старение этих мышей. Показано, что мыши SAMP нормально развиваются до 4 месяцев, затем имеют признаки ускоренного старения: потерю волос, кожные изъязвления, уменьшение локомоторной активности, ухудшение памяти и способности к обучению, эмоциональную дезориентацию, нарушенный циркадный ритм, атрофию легких, повреждения сердца, катаракту, увеличение продукции АФК и уровня 8-оксигуанина во всех органах, ускоренное развитие атеросклероза (Takeda, 1999; Юнева и др., 2000; Butterfield, Poon, 2005). Количество Cu,Zn-супероксиддисмутазы (СОД) в митохондриях у мышей SAMP1 в 2 раза меньше, чем у мышей линии SAMR1. Имеются данные о повышенном уровне перекисного окисления липидов в различных органах мышей SAMP по сравнению с таковым у линий SAMR. Hosokawa (2002) полагает, что у мышей SAMP имеют место нарушения в системе переноса электронов в митохондриях. Продолжительность репродуктивного периода у мышей линии SAMP короче, чем у SAMR, старение репродуктивной функции ускорено по сравнению с таковой у SAMR (Miyamoto et al., 1995).

В табл. 12.1 приведены сведения об основных нарушениях функций у мышей SAM. Hosokawa (2002) склонен рассматривать мышей SAM скорее

Таблица 12.1

**Проявления старения, развивающиеся преждевременно у мышей SAM
(Nosokawa, 2002, с дополнениями)**

Система	Патологический процесс	Сублиния
Скелетно-мышечная система	Сенильный остеопороз Дегенеративная болезнь суставов	SAMP6, SAMP6/Ta SAMP3
Нервная и сенсорная системы	Снижение способности к запоминанию и обучению Атрофия переднего мозга Эмоциональные расстройства	SAMP1/Ngs, SAMP8, SAMP8/Ta, SAMP10, SAMP10/Ta SAMP10 SAMP8/Ta (сниженная тревожность), SAMP10/Ta (депрессия)
	Атрофия сетчатки глаз Сенильная катаракта	SAMP1 SAMP1, SAMP2A
Дыхательная система	Старческие легкие	SAMP1, SAMP2A
Иммунная система	Иммуностарение	SAMP1, SAMP2, SAMP2A, SAMP8/Ta
	Хронический колит	SAMP1/Yit
Метаболизм	Сенильный амилоидоз	SAMP1, SAMP2, SAMP2A, SAMP7, SAMP9, SAMP10, SAMP11
Сосудистая система	Диффузное утолщение медиального слоя аорты Нарушение гематоэнцефалического барьера	SAMP11 SAMP8
Репродуктивная система	Раннее выключение	SAMP1

как модель «ускоренного старения», а не как модель «преждевременного старения».

По данным Е. Е. Егорова и соавт. (Yegorov et al., 2001) максимальная интенсивность смертности мышей SAMP-1 наблюдалась в возрасте 10—12 месяцев, тогда как у SAMR-1 — в 14—16 месяцев. Максимальная продолжительность жизни у мышей этих сублиний составила 16 и 23 месяца. В наших наблюдениях мыши SAMP-1 и SAMR-1, полученные нами, как и в опытах Е. Е. Егорова, из Московского государственного университета и размножавшиеся в условиях нашего вивария, жили дольше, чем в их лаборатории, причем не наблюдалось различий в средней продолжительности их жизни. Однако у 10 % максимально проживших животных максимальная продолжительность жизни и среднее время удвоения смертности были меньше, а скорость старения популяции (α) — больше у мышей SAMP-1 по сравнению с их диким типом SAMR-1 (табл. 12.2).

Активность О⁶-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы — фермента, репарирующего ДНК при алкилировании гуанина в О⁶ положении, у мышей SAMP-1 такая же, как и у SAMR-1. У мышей с ускоренным старением линии SAMP-1 наблюдали увеличение частоты хромосомных aberrаций в возрасте

Таблица 12.2

Показатели продолжительности жизни
у самок мышей SAMP и SAMR

Показатели	SAMP-1	SAMR-1
Количество мышей	30	30
Продолжительность жизни, сут.:		
средняя	537 ± 26	521 ± 29
медиана	582	508
последние 10 %	693 ± 6	738 ± 14*
максимальная	702	766
α, сут. ⁻¹	0.0101	0.0076
MRDT, сут.	68	91

Примечание. * — Различие с показателем в группе мышей SAMP достоверно, $p < 0.05$; α — константа в уравнении Гомпертца; MRDT — среднее время удвоения смертности.

от 3 до 8 месяцев, в то время как у линии SAMR-1 выявляется только незначительное ее увеличение (Hosokawa, 2002). Отмечено увеличение с возрастом накопления в клетках мышей линии SAMP микроядрышек по сравнению с линией SAMR (Урываева и др., 1999). Возрастные изменения частоты соматических *Hprt* мутаций в лимфоцитах селезенки и накопление повреждений в ДНК (главным образом, одноцепочечных разрывов) развивались быстрее в шести изученных органах у мышей SAMP-1, по сравнению с линией SAMR-1 (Odagiri et al., 1998; Hosokawa et al., 2002). Частота хромосомных aberrаций в клетках костного мозга у мышей SAMP-1 нарастала быстрее, чем у мышей линии SAMR-1, CBA и SHR (Розенфельд и др., 2002) (табл. 12.3).

Первичные культуры фибробластов, полученные от мышей SAMP-1, в среднем проходили *in vitro* меньшее число пассажей (8.7 удвоений), чем полученные от мышей SAMR-1 (12.3 удвоений), тогда как фибробласты мышей линии CBA проходили в среднем 20 удвоений. Непролиферирующие старые фибробласты SAM жили в культуре 100—150 дней, тогда как старые фибробласты мышей линии CBA — 220—260 дней (Yegorov et al., 2001). Уменьшение выживаемости фибробластов мышей SAM сопровождалось ускоренным накоплением в них клеток, в которых выявлялась β-галактозидаза. Длина теломер у мышей SAMP-1 и SAMR-1 была одинаковой, но у ускоренно стареющих мышей SAMP-1 наблюдалась большая гетерогенность длины теломер. Активность теломеразы была выше в эмбриональных фибробластах мышей SAM по сравнению с таковой в фибробластах долгоживущих мышей линии CBA (Yegorov et al., 2001).

В последние годы внимание исследователей привлекли мыши сублинии SAMP8, характеризующиеся ускоренным снижением памяти и способности к обучению, высокой тревожностью, нарушениями иммунитета, возрастным накоплением в тканях β-амилоида (Butterfield, Poon, 2005). При исследовании с помощью ДНК-микрочипов транскриптома у этих мышей были

Таблица 12.3

**Частота хромосомных aberrаций в соматических
и половых клетках самцов мышей SAMP, SAMR, CBA и SHR**

Линия мышей	Возраст, мес.				
	3	6	9	12	24
Клетки костного мозга					
SAMP	$8.1 \pm 0.10^{*#}$	$13.9 \pm 0.09^{*#}$	$17.2 \pm 0.14^{*#}$	$19.1 \pm 0.16^{*#}$	—
SAMR	$3.5 \pm 0.12''$	$7.2 \pm 0.11''$	$9.1 \pm 0.17''$	$10.9 \pm 0.09''$	—
CBA	3.1 ± 0.15	$6.4 \pm 0.30''$	$7.5 \pm 0.12^{*#}$	$8.9 \pm 0.24^{*#}$	$12.3 \pm 0.19^{*#}$
SHR	2.9 ± 0.20	$3.6 \pm 0.24^{\#}$	$5.4 \pm 0.19^{\#}$	$8.5 \pm 0.14^{*#}$	$10.2 \pm 0.35^{*}$
Сперматоциты I					
SAMP	$9.4 \pm 0.27''$	$12.5 \pm 0.17^{*#}$	$21.4 \pm 0.10^{*#}$	$23.5 \pm 0.11^{*#}$	—
SAMR	$7.4 \pm 0.19''$	$10.1 \pm 0.11''$	$15.6 \pm 0.12^{*#}$	$16.2 \pm 0.16''$	—
CBA	5.3 ± 0.21	$6.9 \pm 0.16^{*#}$	$9.3 \pm 0.12^{*#}$	$10.1 \pm 0.18^{*#}$	$14.3 \pm 0.13^{*}$
SHR	4.8 ± 0.41	$5.6 \pm 0.36^{\#}$	$7.2 \pm 0.25^{\#}$	$7.5 \pm 0.23^{\#}$	$12.1 \pm 0.31^{*}$

Примечание. * — различие с показателем для животных предыдущего возраста данной линии ($p < 0.05$); # — различие статистически достоверно по сравнению со значением частоты хромосомных aberrаций в линии SAMR для животных данного возраста ($p < 0.05$); '' — различие статистически достоверно по сравнению со значением частоты хромосомных aberrаций в линии SHR для животных данного возраста ($p < 0.05$).

обнаружены изменения в генах, регулирующих нейропротекцию, передачу сигналов, фолдинг и деградацию белков, цитоскелет и транспорт, а также иммунный ответ (Butterfield, Poon, 2005). Авторы отметили также вовлеченность некоторых белков в продукцию активных форм кислорода у мышей SAMP8, что подтверждает представления об участии свободных радикалов в развитии патологических и нейрохимических изменений, приводящих к нарушениям памяти и обучаемости.

Частота развития спонтанных лимфом составляла 17.5 % у различных сублиний мышей SAMP (от 0 % у SAMP11 и SAMP6 до 60.2 % у SAMP7) и 13.7 % у различных сублиний мышей SAMR (2.7 % у SAMR5 и 23.1 % у SAMR4). Частота злокачественных опухолей других локализаций составляла от 0 до 4.8 % у мышей SAMP и от 3.8 до 4.1 % у SAMR (Takeda, 1999). По нашим данным, у мышей SAMP-1 и SAMR-1 частота спонтанных лимфом не различалась и составляла 67—71 % (Розенфельд и др., 2002). Титр вируса лейкемии был большим в крови и селезенке и намного больше в мозге мышей SAMP8, чем в таких же тканях у мышей линии SAMP-1 (Meeker, Carp, 1997). Sugimura et al. (1994) обнаружил у мышей SAMP высокую частоту стромальной гиперплазии с фиброзом и воспалением в задней доле предстательной железы. Атипичные железистые эпителиальные клетки и криброзная деформация желез наблюдались в задней боковой доле предстательной железы мышей линии SAMP.

12.4.4. Мыши с мутацией гена *klotho*

Плетется нашей жизни нить, когда-нибудь порвется.
И даже вечную любовь сберечь не удастся.

В. А.

Куго-о и соавт. (1997) выявили новую мышиную аутосомальную рецессивную мутацию *klotho*, названную в честь греческой богини Клото, ткущей нить жизни. Эта мутация фенотипически проявляется изменениями, очень напоминающими наблюдаемые у стареющего человека: укорочение продолжительности жизни, уменьшение массы тела, бесплодие, атеросклероз, атрофия тимуса и кожи, остеопороз и эмфизема легких. У этих мышей отмечены гипогликемия, пониженный уровень инсулина в поджелудочной железе. Иммуногистохимически в гипофизе мышей *kl/kl* выявляется снижение продукции гормона роста, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В табл. 12.4 приведены сведения об основных фенотипических проявлениях у мышей *klotho*. Эти проявления развиваются у всех гомозиготных по этому трансгену мышей с пенетрантностью почти всех фенотипов в 100 % (Nabeshima, 2002). До 3—4-й недели после рождения мыши, гомозиготные по *klotho* мутации, растут нормально и неотличимы от их однопометных собратьев дикого типа или гетерозиготов. Однако после этого гомозиготы перестают расти, постепенно становят-

Таблица 12.4

Фенотипические проявления преждевременного старения у мышей *klotho*

Система	Патологический процесс
Скелетно-мышечная система	Остеопения Эктопическая кальцификация Замедление роста
Нервная и сенсорная системы	Нарушения слуха Атаксия, нарушения походки Снижение двигательной активности
Репродуктивная система	Нарушение полового созревания Стерильность
Сосудистая система	Артериосклероз Сердечная дисфункция
Дыхательная система	Эмфизема легких
Иммунная система	Атрофия тимуса Нарушение дифференцировки В-клеток
Метаболизм	Нарушения гормональной регуляции Нарушение толерантности к глюкозе
Кожа	Сенильная атрофия

ся менее активными и умирают в возрасте 8—15 недель. Непосредственная причина смерти остается неясной, несмотря на интенсивные патоморфологические исследования и анализы образцов крови. Данные о частоте опухолей у этих мышей не приводятся.

Недавно был клонирован ген *βklotho* (*βkl*), который кодирует мембранные белки типа I. Ген кодирует содержащий 1014 аминокислот мембранный белок, последовательности которого гомологичны β-гликозидазам. Белок Klotho был выявлен в дистальных канальцах почек и хориоидном сплетении мозга, он ко-экспрессируется с паратиреоидным гормоном в клетках паращитовидной железы, а также слабо экспрессируется в гипофизе, плаценте, скелетных мышцах, мочевом пузыре, аорте, поджелудочной железе, яичках, яичниках и толстой кишке. Вместе с тем транскрипты Klotho не обнаруживались даже с помощью RT-PCR во многих других органах человека, например в желудке, легких, подчелюстной слюнной железе, коже и костях, т. е. в тех органах, в которых его экспрессия вызывает тяжелую патологию у мышей (Nabeshima, 2002). Предполагается, что некий циркулирующий фактор опосредует плейотропные функции белка Klotho, что объясняет системный старческий фенотип у мутантных мышей *Klotho*. Kuro-o и соавт. (1997) предположили, что продукт гена *klotho* может функционировать как передатчик сигнала, регулирующего старение *in vivo* и болезни, связанные со старением и приводящие к смерти. Авторы полагают, что мыши *kl/kl* представляют собой модель не старения, а синдрома прогерии.

Ген *klotho* человека высоко консервативен (86 % последовательностей аминокислот идентичны мышинному белку Klotho и идентифицированы на хромосоме 13q12) (Nabeshima, 2002). До настоящего времени не выявлено случаев преждевременного старения человека, связанных с этим геном. Однако семь случаев одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP's) были выявлены в локусе *klotho* у человека и предполагается, что эти полиморфизмы ассоциированы со снижением плотности минералов в костях и некоторыми признаками старения (Nabeshima, 2002). Недавно были получены данные, что локус *klotho* ассоциирован с выживаемостью человека, определяемой как постнатальная ожидаемая продолжительность жизни, и также ассоциирован с долголетием, определяемым как ожидаемая продолжительность жизни после 75 лет (Arking et al., 2002).

Мыши *klotho* отличаются от мышей линии SAM по нескольким параметрам: а) множественные возрастные фенотипы у мышей *kl/kl* аутосомально рецессивны и не зависят от генетического фона, тогда как характер наследования у мышей SAM более сложен; б) множественный старческий фенотип выявляется у всех мышей *kl/kl*, тогда как у различных сублиний SAM наблюдаются различные фенотипы, ассоциирующиеся с ускоренным старением; в) старческий фенотип у мышей *kl/kl* проявляется намного раньше, чем у SAM (Kuro-o et al., 1997). Следует отметить, что мыши *kl/kl* — первая лабораторная модель животных со множественными фенотипами, схожими со старением человека, причиной которых является единичная мутация. Дефект экспрессии гена *klotho* у мышей *kl/kl* приводит к нарушениям диффе-

ренцировки остеобластов и остеокластов и к вялотекущей остеопении. Трансфекция нормального гена *klotho* приводит к устранению фенотипических проявлений ускоренного старения, например атрофии гонад и иммунной системы (Shiraki-Iida et al., 2000). Введение этого гена с помощью аденовируса крысам линии OLETF с высокой предрасположенностью к развитию атеросклероза, проявляющегося гипертонией, ожирением, гипергликемией и гиперлипидемией, привело к ослаблению дисфункции эндотелия сосудов, увеличению продукции окиси азота, снижению артериального давления, предотвращению периваскулярного фиброза (Saito et al., 2000). Авторы полагают, что ген *klotho* может быть использован для генотерапии атеросклероза. Результаты последующих экспериментов, выполненных на мышах с дефицитом этого гена (*KL^{-/-}*), подтверждают это предположение (Masuda et al., 2005). В этой работе удалось показать, что белок Klotho может не только предупреждать различные старческие симптомы у этих мышей, но даже устранять у них ранее предсуществующие генотипические проявления.

12.4.5. Трансгенные модели для изучения функции генов репарации ДНК

Репарация ДНК играет ключевую роль в поддержании стабильности генома. В соответствии с теорией соматических мутаций предполагается, что накопление с возрастом повреждений ДНК в соматических клетках является одним из ключевых механизмов старения (см. главу 4). Типы повреждений ДНК весьма разнообразны, среди них — спонтанная потеря пуриновых и пиримидиновых оснований, одно- и двухцепочечные разрывы ДНК, алкилирование гуанина в *O*⁶ позиции, образование аддуктов глюкозы и глюкозо-6-фосфата, окислительные повреждения (образование гликолов тимина и тимидина, оксиметилурацила, 8-оксидезоксигуанозина, метилированных аддуктов, перекрестных сшивков).

При пигментной ксеродерме, обусловленной дефектом эксцизионной репарации ДНК, в 1000 раз увеличен риск развития рака кожи (Benhamou, Sarasin, 2000). Были получены две модели мышей с дефектами в одном из генов эксцизионной репарации ДНК (*XPD* и *CSB*), у которых наблюдали отчетливые симптомы преждевременного старения (de Boer et al., 1999). Однако данные о случаях возникновения опухолей у этих мышей авторы не представили. Первичные эмбриональные фибробласты, полученные от мышей с дефицитом гена пигментной ксеродермы (*XP-G*), подвергались преждевременному старению *in vitro* и в них наблюдали признаки раннего начала иммортализации и накопления p53 (Harada et al., 1999). У мышей с пигментной ксеродермой, обусловленной дефицитом гена *A(XPA)*, имеет место почти полное отсутствие эксцизионной репарации ДНК, однако только у 15 % мышей старше 1.5 лет развивались спонтанные опухоли (гепатоцеллюлярные аденомы) (van Steeg et al., 1998). Вместе с тем мыши *XPA^{-/-}* были

очень чувствительны к радиации и к различным химическим канцерогенам (van Steeg et al., 1998, 2000).

Структурно-специфический эндонуклазный комплекс ERCC/XPF состоит из двух субъединиц — ERCC и XPF, вовлекаемых в репарацию двух различных типов повреждений ДНК: эксцизионную и репарацию нуклеотидов. У нокаутных по гену *ERCC1* мышей выявлены замедление роста и карликовость, нарушения ядер гепатоцитов, отсутствие подкожного жира, раннее отложение ферритина в селезенке, почечная недостаточность, значительные нарушения плоидности и цитоплазмические инвагинации в ядрах печени и почек, значительное уменьшение продолжительности жизни (Niedernhofer et al., 2006). Мутантные по гену *ERCC1* клетки подвергаются преждевременному репликационному старению *in vitro* в отличие от клеток мышей, имеющих дефект только эксцизионной репарации.

М. Dolle и соавт. (2006) исследовали возрастную динамику накопления соматических мутаций у мышей четырех популяций с различными дефектами репарации ДНК. Мыши *Xpa*^{-/-} характеризовались нарушенной эксцизионной репарацией нуклеотидов, у мышей *Ercc1*^{-/-} это нарушение сочеталось с нарушением репарации межнитевых сшивок. У мышей *Xpd*^{-/-} был дефект глобальной эксцизионной репарации генома (модель трихотиодистрофии), а мыши *Csb*^{-/-}, представляющие собой модель синдрома Кокейна, имели нарушения транскрипционной репарации ДНК. Было установлено, что только дефицит *Xpa* и *Ercc1* приводил к увеличению нестабильности генома при старении, тогда как дефицит *Xpd* и *Csb*, нарушающий транскрипцию и/или спаренную с транскрипцией репарацию, таким эффектом не обладал. Следует отметить, что у мышей *Csb*^{-/-} не наблюдалось укорочения продолжительности жизни (Dolle et al., 2006), но имело место торможение спонтанного канцерогенеза (Lu et al., 2001).

Изучив пациента с новой формой прогерии, вызванной мутацией в гене репарации ДНК, и нокаутную мышиную модель этой прогерии, Niedernhofer и соавт. (2006) установили, что повреждения индуцируют старение, но темп этого старения определяется генетически. Новая болезнь, которую авторы назвали XPF прогероидным синдромом, представляет собой смесь прогерии, или преждевременного старения, и симптомов, более типичных для обычно наблюдаемых заболеваний, связанных с дефектами репарации ДНК, такими как пигментная ксеродерма или синдром Кокейна. У исследованного 15-летнего пациента был замедлен рост, он имел проблемы с функцией почек и печени наряду с признаками, обычно ассоциированными с нормальным старением, например гипертонию. Но при этом у него была повышена чувствительность к солнечному свету, что типично для дефекта репарации ДНК. У мышей, нокаутных по гену *ERCC1*, отвечающего за эксцизионную репарацию ДНК, и у которых было смоделировано это заболевание, в возрасте 15 дней исследователи обнаружили профиль транскриптома, сходный с таковым у нормально старевших мышей в возрасте 2.5 лет и сдвинутым в сторону нарушения функций репарации ДНК, поддержания клеточного равновесия, с одной стороны, и снижения ростовых функций —

с другой. Авторы пришли к выводу, что старение могло бы рассматриваться как постепенный сдвиг на фоне нерепарированной ДНК или иного клеточного стресса от стратегии клеточного роста к стратегии выживания. У пациентов с прогерией этот сдвиг наблюдается в раннем возрасте, тогда как у нормальных индивидуумов наблюдается значительно позднее. Если исключить другие гены, необходимые для эксцизионной репарации нуклеотидов, для моделирования у человека пигментной ксеродермы, не будет наблюдаться ускоренного старения, а разовьется предрасположенность к раку. Поэтому ген ERCC1 можно рассматривать как уникальный. Этот сюрприз заставил исследователей обратить внимание на людей с подобным заболеванием. 15-летний подросток из Афганистана наблюдался в клинике Роттердама по поводу пигментной ксеродермы, но имел все признаки прогерии. Генетический анализ показал, что у пациента имеется мутация в гене XPF, обычно связанном с умеренной пигментной ксеродермой. Ген XPF в комплексе с геном ERCC1 вовлечен в репарацию как внутрицепочечных, так и межцепочечных повреждений. Пациенты с пигментной ксеродермой обычно имеют дефект репарации внутринитиевых повреждений, но клетки этого пациента имели дефект и в репарации межцепочечных сшивок, что приводило к нарушению репликации ДНК и процесса транскрипции. Неспособность удалять эти более серьезные повреждения может быть важным фактором в развитии симптомов преждевременного старения, которые наблюдались как у исследованного пациента, так и у мышей с выключенным геном ERCC1. Наиболее существенной находкой были нарушения в генах соматотропной оси, включающей передачу сигнала инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), экспрессия которых была существенно угнетена. Именно эта ось определяет, будут ли клетки пролиферировать или поддерживать функциональную активность. Мутации генов этой оси увеличивают продолжительность жизни модельных организмов, хотя ограничение калорийности питания, которое также увеличивает продолжительность жизни, подавляет эти гены. Если система хорошо функционирует и уровень инсулина высок, организм быстро растет. Если система работает на низком уровне, рост замедлен, но основной вклад происходит в поддержание клеток и репарацию, т. е. в стратегию выживания. Таким образом, представленная работа поддерживает гипотезу о роли накопления нерепарируемых повреждений ДНК при нормальном старении и устанавливает связь между повреждениями ДНК и системой прохождения сигнала в оси IGF-1/инсулин при старении (см. главу 7).

Сюрпризом оказалось обнаружение у двойных гомозиготных мутантных мышей *Xpd/Xpa*, характеризующихся всеми признаками ускоренного старения, в целом хорошее состояние здоровья, увеличенной продолжительности жизни, как это наблюдается у эндокрино-дефицитных мышей или мышей, содержавшихся на калорийно ограниченной диете (van de Ven et al., 2007). Эти характеристики, исследованные в возрасте 2 недель, когда мышата еще питались грудным молоком, включали снижение веса, гипогликемию, гипoinsулинемию, снижение уровня IGF-1 и температуры тела.

Кроме того, у этих мышей было выявлено снижение экспрессии генов, вовлеченных в систему, обеспечивающую постнатальный рост животных, включая ген рецептора гормона роста. Авторы склонны рассматривать указанные проявления у мутантных мышей с синдромом прогерии как компенсаторный, адаптивный механизм, включающийся в ответ на накопление повреждений в ДНК.

Ku-86 — белок, играющий существенную роль в репарации двухцепочечных разрывов ДНК негомологичным белком Ku70. Мутантные мыши (*ku86^{-/-}*) по сравнению с диким типом быстрее стареют, что проявляется остеопенией, атрофией кожи и волосяных фолликулов, дегенерацией гепатоцитов, развитием гиперпластических узелков в печени и повышенной смертностью (Vogel et al., 1999). Повышенная частота развития рака и, возможно, сепсиса (связанного с реактивным иммунным ответом), по-видимому, основная причина повышенной смертности у этих мышей. Следует отметить, что повышение смертности у мышей *ku86^{-/-}* начинается вскоре после полового созревания, приводя к снижению плодовитости. *In vitro* мышинные клетки с дефицитом *Ku80* имеют заметно увеличенную частоту хромосомных аберраций, включая разрывы, транслокации и анеуплоидию (Difilippantonio et al., 2000).

Частота возникновения рака у мышей *ku^{-/-}* в 13 раз ниже, чем в контроле, однако у мутантных мышей опухоли развиваются раньше (Vogel et al., 1999). В то же время у нокаутных мышей *ku70^{-/-}*, имеющих тот же генетический фон (129Sv×C57BL/5) и также укороченную продолжительность жизни, имеет место высокая частота CD4⁺—CD8⁺ Т-клеточных лимфом, развивающихся в среднем в возрасте 6 месяцев (Li et al., 1998). Эти наблюдения позволяют предполагать, что один или оба этих белка функционируют независимо. Известно, что белок p53 контролирует хромосомные повреждения и останавливает клеточный цикл, либо запускает апоптоз в клетках с нерепарированными повреждениями. Для изучения вопроса о включении p53 в прекращение роста у *Ku80^{-/-}* мышей были выведены мыши с двойной мутацией *Ku80^{-/-}p53^{-/-}* (Difilippantonio et al., 2000). Хотя мыши развивались нормально, все они умерли до 12-недельного возраста от диссеминированной В-клеточной лимфомы. Напротив, у нокаутных мышей *p53^{-/-}* развивались лимфомы тимуса (Jacks et al., 1997), которые развивались медленнее, чем В-клеточные лимфомы у *Ku80^{-/-}p53^{-/-}* мышей, тогда как у мышей *Ku80^{-/-}* Т-клеточные лимфомы только изредка развивались в возрасте старше 7 месяцев (Vogel et al., 1999). Можно сделать вывод, что *Ku80^{-/-}* является геном, который поддерживает интеграцию генома путем включения механизма супрессии хромосомных перестроек (Difilippantonio et al., 2000).

Наряду с Ku86/70 гетеромером, важным компонентом в механизме репарации двухцепочечных разрывов ДНК играет каталитическая субъединица ДНК-протеин киназы (DNA-PKcs). У сконструированных мышей с дефицитом DNA-PKcs было выявлено укорочение теломер по сравнению с мышами дикого типа (Espejel et al., 2004). 50 % выживаемости мыши

DNA-PKcs^{-/-} достигали в возрасте 13 мес., тогда как для DNA-PKcs^{+/+} мышей этот показатель составил 19.5 мес. До двухлетнего возраста дожили только 3 % нокаутных животных, против 23 % в контрольной группе. Главной причиной смерти нокаутных мышей были лимфомы тимуса, инфекция и атрофия кишок, причем лимфомы развивались у нокаутных мышей значительно раньше, чем у мышей дикого типа. У мышей DNA-PKcs^{-/-} уже в возрасте 6—12 месяцев часто наблюдали остеопороз, кифоз, снижение веса тела.

12.4.6. Мыши с выключенным геном SIRT6

Гены семейства сиртуинов (SIRTUIN — silence information regulators — регуляторы замалчивания информации). Один из генов этого семейства *Sir2* открытый в 2001 г. у дрожжей, оказался непосредственно вовлеченным в регуляцию процессов старения у разных организмов (дрожжи, аскарида, дрозофила и мыши). Гены этого семейства активируются под влиянием дефицита калорий в организме, а также под действием других стрессорных факторов. Его непосредственным индуктором оказался никотинамид динуклеотид (НАД) — продукт окисления НАД-Н. Идентифицировано 7 гомологов *Sir2* у млекопитающих (SIRT1-SIRT7). Белки, кодируемые генами SIRT, стимулируют выработку различных сигнальных молекул, включая инсулин и IGF-1, повышают стабильность ДНК путем скручивания двойной спирали, активируют репаративные и защитные механизмы клетки, повышают скорость энергообмена и устойчивость к окислительному стрессу, угнетают функции апоптозных генов, координируют реакцию на стресс клетки и организма в целом. Координирующие эффекты генов этого семейства реализуются через белковые продукты других регуляторных генов, таких как *P53*, *FOXO*, *Ku70*, *MYOD*, *NCoR*, через гистоны H3, H4 и H1 и гены, регулирующие ацетилирование гистонов P300 (Longo, Kenendy, 2006). Результатом экспрессии генов SIRT является увеличение продолжительности жизни клеток и организма в целом. Такой эффект сиртуинов уже показан на дрожжах, нематодах и дрозофилах, у которых избыток продукта этих генов увеличивал продолжительность жизни на 30—49 %. SIRT6 — связанный с хроматином ядерный белок, увеличивает резистентность ДНК к повреждению и подавляет геномную нестабильность в мышинных клетках, активно участвует в эксцизионной репарации оснований ДНК. У мышей с нокаутным SIRT6 (SIRT6^{-/-}) были отмечены очень ранние (в возрасте 2—3 недель) проявления признаков ускоренного старения (замедление роста, потеря подкожного жира, кахексия, развитие лордокифоза и выраженной лимфопении, метаболические дефекты, включая гипогликемию и дефицит IGF-1, при нормальном уровне гормона роста) и ранняя смерть до достижения возраста 4 недель (Mostoslavsky et al., 2006). Авторы пришли к выводу, что одной из функций SIRT6 является поддержание нормальной репарации ДНК, тогда как выключение этого гена приводит к развитию множественных нарушений, весьма напоминающих ассоциированные с возрастом деге-

неративные процессы. Клетки, дефицитные по SIRT6, чрезвычайно чувствительны к действию АФК, индуцируемых ионизирующей радиацией или H_2O_2 , а также алкилирующими агентами, но не ультрафиолетовым облучением, что подтверждает роль этого гена в регуляции эксцизионной репарации оснований ДНК (Mostoslavsky et al., 2006). Было установлено, что мышинные эмбриональные фибробласты, дефицитные по Sirt1, не были подвержены клеточному старению при воздействии сублетального хронического окислительного стресса (Chua et al., 2005). При этом клеточное старение, индуцируемое онкогеном в этих клетках, индуцировалось без каких-либо проблем. Интересно, что ингибитор сиртуинов никотинамид увеличивал продолжительность репликативной жизни фибробластов человека (Lim et al., 2006). Предварительные исследования связи между функцией *Sirt1* и раком свидетельствуют о том, что усиление активности *Sirt1* может способствовать канцерогенезу. Так, воздействие на человеческие клетки рака молочной железы и рака легкого ингибитором Sirt1 сиртинолом вызывало остановку клеточного роста, весьма сходное с репликативным старением (Ota et al., 2006).

12.4.7. Мыши с нокаутированным геном *PARP*

Поли(АДФ-рибоза) и поли(АДФ-рибоза) полимеразы-1 (PARP-1) были описаны около 40 лет назад, но лишь недавно показана их важная роль во многих клеточных процессах, таких как репликация, репарация, рекомбинация ДНК, клеточная пролиферация и гибель, генная транскрипция, укорочение теломера, воспаление, а также в канцерогенезе (Burkle et al., 2005; Пискунова и др., 2007). При возникновении разрывов ДНК, вызванных, в частности, алкилирующими агентами и радиацией, PARP-1 связывается с местами разрывов за счет так называемых «цинковых пальцев», расположенных в ДНК-связывающем домене и одновременно синтезирует олиго- или поли(АДФ-рибозные) цепочки, ковалентно связываемые с разными акцепторными белками или с собственной молекулой путем перемещения единицы АДФ-рибозы от никотинамид аденин динуклеотида (НАД⁺).

Подавление активности PARP-1 ослабляет системы репарации ДНК, приводя к увеличению уровня геномной нестабильности, как известно, ускоряющей канцерогенез (Burkle et al., 2005). Для изучения роли PARP-1 в репарации ДНК, поддержании гомеостаза, канцерогенезе и старении были созданы линии мышей, нокаутные по гену PARP-1. В частности, в работах Wang et al. (1995) были использованы мыши-гибриды 129/Sv×C57BL/6 и чистые линейные мыши 129/Sv (Tong et al., 2000, 2001). Инактивация гена PARP-1 производилась путем удаления 2-го экзона, разрушающего «цинковые пальцы» и препятствовавшего связыванию с ДНК. Следует отметить, что выживаемость и динамика развития спонтанных опухолей у нокаутных мышей PARP-1^{-/-} была впервые изучена в нашей лаборатории (Пискунова и др., 2007а).

Таблица 12.5

Показатели выживаемости и продолжительности жизни
у мышей PARP-1^{-/-} и PARP-1^{+/+}

Показатели	Контроль (PARP-1 ^{+/+})	PARP-1 ^{-/-}
Число мышей	103	73
Средняя продолжительность жизни ($M \pm S.E.M.$), сут.	678 $\pm$ 14.2	588 $\pm$ 14.4**
Медиана, сут.	686	597
Продолжительность жизни последних 10 % доживших, сут.	919 $\pm$ 11.6	778 $\pm$ 14.3**
Максимальная продолжительность жизни, сут.	983	822
α (сут. ⁻¹)	0.00771 (0.00760; 0.00782)#	0.00932 (0.00926; 0.00956)*#
MRDT	89.88 (88.6; 91.22)#	74.36 (72.53; 74.89)*#

Примечание. Константа α в уравнении Гомперца: $R = R_0(\exp)\alpha t$, где $R_0 = 3$ смертность во время $t = 0$; MRDT — время удвоения силы смертности (mortality rate doubling time). # — в скобках — 95 %-ный доверительный интервал. Различие с контролем статистически достоверно: * $p < 0.05$; ** — $p < 0.0002$.

Из табл. 12.5 видно, что среди нокаутных мышей средняя продолжительность жизни как всех, так и последних 10 % животных, была статистически достоверно короче, чем у мышей «дикого типа». Такая же тенденция прослеживалась при анализе максимальной продолжительности жизни и медианы. При этом скорость старения α у нокаутных животных была выше, а показатель времени удвоения силы смертности — ниже, чем в контроле, причем выявленные различия были статистически достоверными (рис. 12.1).

Из табл. 12.6 можно видеть, что у нокаутных мышей имеет место отчетливое ускорение возрастных процессов многих систем организма. Обнаруженное нами сокращение продолжительности жизни нокаутных животных можно объяснить накоплением нарушений макромолекул, включая ДНК, вызванных ослаблением системы репарации ДНК, в которой PARP играет значительную роль. Стимуляция старения и укорочение жизни показаны на различных мышиных моделях с дефектами нуклеотидной эксцизионной репарации (de Boer, Hoeijmakers, 1999). В ряде работ показана прямая корреляция между продолжительностью жизни различных видов млекопитающих и способностью их клеток к поли(АДФ-рибоз)илированию, обусловленной активностью PARP-1 (Burkle et al., 2005). В лимфоцитах столетних людей активность PARP-1 была значительно выше, чем у 20—70-летних (Muiras, 2003).

В нашем исследовании при аутопсии опухоли обнаружены у 53 из 73 нокаутных мышей (73 %) и 79 из 103 контрольных животных (77 %).

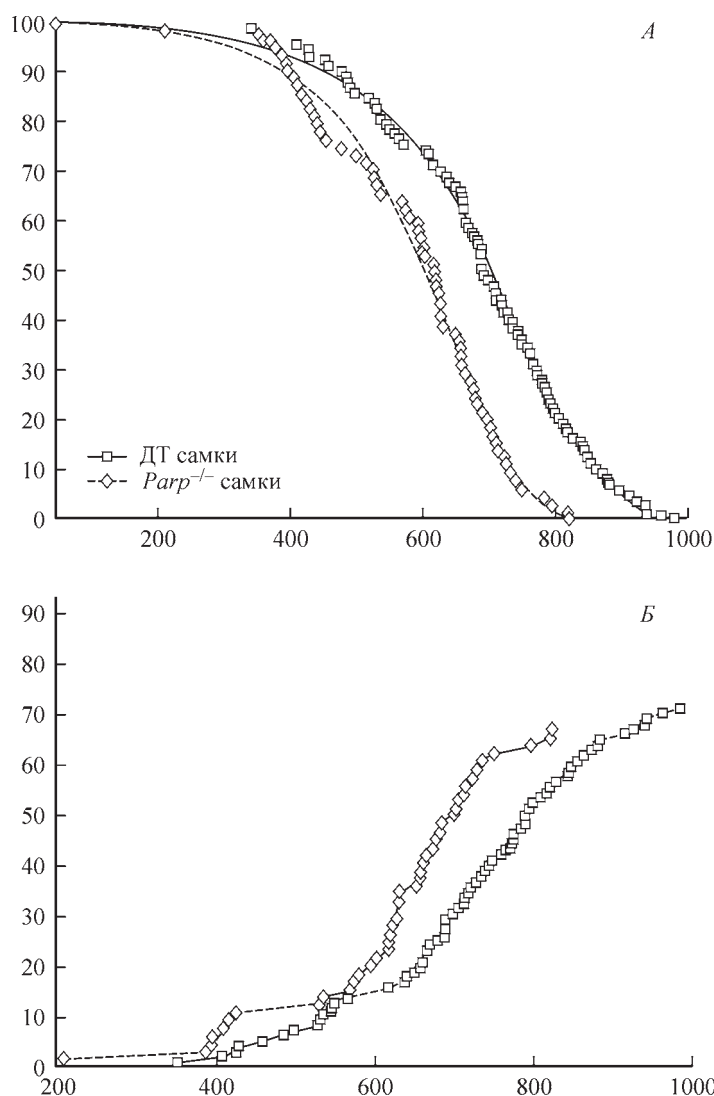


Рис. 12.1. Кривые выживаемости (А) и возникновения спонтанных опухолей (Б) у мышей PARP-1^{+/+} и PARP-1^{-/-}.

По оси абсцисс — возраст, сут.; по оси ординат: А — количество мышей, %; Б — количество мышей с опухолями, %.

Средний возраст нокаутных животных с опухолями был значительно меньше, чем у животных «дикого типа» (612 ± 19.2 и 706 ± 17.6 суток соответственно, $p < 0.0002$). Следует отметить, что среди нокаутных мышей значительно чаще ($p < 0.05$) встречались фатальные опухоли, приводившие к гибели животных. Подобные новообразования обнаружены у 49 мышей

Таблица 12.6

Влияние нокаута гена PARP-1 на показатели биологического возраста и старение у самок мышей 129/Sv (Piskunova et al., 2008)

Показатели	PARP-1 ^{-/-} vs. PARP-1 ^{+/+}	Комментарии
Вес тела	Увеличен у мышей старше 20 мес.	Ускорение старения
Потребление корма	Нет эффекта	Нет эффекта
Температура тела	Повышена	Ускорение старения
Возраст открытия влагалища	Уменьшен	Ускоренное половое созревание
Эстральная функция	Увеличено число мышей с нерегулярными циклами	Ускорение старения
Двигательная активность (в тесте «открытое поле»)	Повышена	Молодые нокаутные мыши более активны, но физически слабее мышей дикого типа; ускорение старения
Длительность ориентировочной реакции	Понижена	
Физическая сила и выносливость	Снижена	То же

Биохимические показатели в сыворотке крови

Общий белок	Уменьшение с возрастом	Ускорение старения
Мочевая кислота	Снижение в возрасте 20 мес.	То же
Уровень кальция	Снижен с 4 мес. возраста	Способствует остеопорозу
Аланин-аминотрансфераза	Отсутствие возрастного снижения	Нарушение возрастной динамики
Лактат дегидрогеназа	То же	То же
α-амилаза	Снижена в возрасте 4 мес.	Ускорение старения
Средняя продолжительность жизни	Уменьшение	То же
Средняя продолжительность жизни последних 10 % мышей	То же	» »
Максимальная продолжительность жизни	» »	» »
Популяционная скорость старения	Увеличение	» »
MRDT	Уменьшение	» »
Частота развития злокачественных опухолей	Увеличение	Прогрессия канцерогенеза
Общее число злокачественных опухолей	То же	То же

PARP-1^{-/-} (67 %) и 48 мышей PARP-1^{+/+} (47 %). Таким образом, у нокаутных мышей опухоли развивались в более раннем возрасте и отличались более агрессивным ростом, по сравнению с контролем (рис. 12.1). При микроскопическом исследовании в обеих группах животных выявлен широкий гистологический спектр опухолей (табл. 12.7). Большинство новообразований составляли неэпителиальные опухоли матки, основная часть которых была представлена саркомами плеоморфного строения, имевшими скорее всего миогенное происхождение, с обилием сосудистых полостей. У нокаутных мышей сравнительно чаще возникали злокачественные новообразования. Прежде всего это касается злокачественных опухолей матки, аденокарцином легкого и гепатоцеллюлярных карцином. В целом в подопытной группе 59 из 82 опухолей (72 %) были злокачественными, тогда как в контрольной группе — лишь 49.2 % (59/120). Выявленные различия были статистически достоверными ($p < 0.05$). Все это подтверждает наши наблюдения при аутопсии о более агрессивном характере опухолевого процесса у нокаутных мышей. Сравнение латентных периодов развития опухолей различных гистологических типов в обеих группах животных выявило статистически достоверное уменьшение этого показателя у нокаутных мышей — носителей злокачественных лимфом и гепатоцеллюлярных карцином, хотя и при других видах новообразований наблюдалась подобная тенденция (Пискунова и др., 2007).

В целом проведенные исследования свидетельствуют о том, что выключение гена репарации ДНК PARP-1 приводит к ускорению старения, сокращению продолжительности жизни, более раннему и более агрессивному развитию опухолей (табл. 12.7). Это подтверждает представления о роли репарации ДНК в механизмах канцерогенеза и старения.

12.4.8. Мутации в гене, контролирующем метилирование ДНК

Гетерозиготные мыши с частично нокаутированным геном *Dnmt1*, контролирующим метилирование ДНК (мыши *Dnmt1*^{+/-}) характеризовались сохранением иммунных функций Т-лимфоцитов и уровня метилирования ДНК, тогда как у мышей дикого типа наблюдалось развитие аутоиммунных процессов, иммуностарения и гипометилирование ДНК. При этом выживаемость мутантных и контрольных мышей не различались, тогда как у мышей *Dnmt1*^{+/-} чаще, чем у мышей *Dnmt1*^{+/+} наблюдалось отложение аполипопротеина АII в тонкой кишке и развитие амилоидоза (Ray et al., 2006). Средняя продолжительность жизни 45 мышей *Dnmt1*^{+/-} составила 29.0 мес., а 52 контрольных мышей — 29.3 мес. Частота развития и спектр возникших спонтанных новообразований, среди которых доминировали лимфомы, в двух сравниваемых группах также не различались, как не различалась достоверно и продолжительность жизни животных с опухолями. Однако в другой работе, у мышей, несущих гипоморфный аллель ДНК метилтрансферазы (*Dnmt1*), у которых экспрессия *Dnmt1* составляла 10 % от уровня мышей

Таблица 12.7

**Сведения о развитии опухолей различного гистологического типа
у мышей PARP-1^{-/-} и PARP-1^{+/+}**

Показатели	Контроль (PARP-1 ^{+/+})	PARP-1 ^{-/-}
	Частота опухолей	
Число мышей в группе	103	73
Число мышей-опухоленосителей, %	79 (76.7 %)	53 (72.6 %)
Число мышей со злокачественными опухолями, %	48 (46.6 %)	49 (67.1 %)*
Средняя продолжительность жизни мышей-опухоленосителей, сут.	706 ± 17.6	612 ± 19.2 [#]
Общее количество опухолей	120	82
Количество злокачественных опухолей, %	59 (49.2 %)	59 (72.0 %)*

Локализация и тип опухолей, %

Матка:		
саркома	35 (34 %)	28 (38 %)
аденокарцинома	7 (8 %)	5 (7 %)
гемангиома	19 (18 %)	1 (1 %)**
гемангиоэндотелиома	3 (3 %)	2 (3 %)
полип	8 (8 %)	2 (3 %)
Яичники:		
аденокарцинома	1 (1 %)	—
гранулезо-текаклеточная опухоль	12 (12 %)	1 (1 %)**
гемангиома	5 (5 %)	6 (8 %)
цистаденома	2 (2 %)	1 (1 %)
Молочная железа:		
аденокарцинома	3 (3 %)	4 (6 %)
Легкие:		
аденокарцинома	4 (4 %)	7 (10 %)
аденома	8 (8 %)	4 (6 %)
Печень:		
гепатоцеллюлярная карцинома	3 (3 %)	6 (8 %)
гемангиоэндотелиома	—	2 (3 %)
гемангиома	3 (3 %)	2 (3 %)
Диссеминированная злокачественная лимфома	5 (5 %)	6 (8 %)
Злокачественная лимфома тимуса	—	1 (1 %)
Мягкие ткани:		
подкожная ангиосаркома	1 (1 %)	—
гемангиоэндотелиома	1 (1 %)	2 (3 %)
Кожа:		
базальноклеточная карцинома	—	1 (1 %)
Толстая кишка:		
аденокарцинома	—	1 (1 %)

Примечание. ^a — количество мышей с опухолями данной локализации и гистологического типа. Различие с контролем статистически достоверно: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$; # — $p < 0.0002$.

дикого типа и наблюдалось существенное гипометилирование генома во всех тканях, было отмечено развитие карликовости и возникновение в возрасте 4—8 месяцев агрессивных Т-клеточных лимфом, характеризовавшихся высокой частотой трисомии хромосомы 15 и приводивших к существенному укорочению продолжительности жизни мышей (Gaudet et al., 2003). Эти данные свидетельствуют о том, что гипометилирование играет причинную роль в возникновении опухолей, возможно, промотируя хромосомную нестабильность.

12.4.9. Трансгенные мыши с суперэкспрессией гена Cu, Zn-супероксид дисмутазы

В соответствии со свободнорадикальной теорией старения предполагается, что при старении в клетках увеличивается частота повреждений, вызываемых свободными радикалами, прежде всего активными формами кислорода, тогда как супероксид дисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза, α -токоферол, аскорбиновая кислота и некоторые другие ферменты и антиоксиданты защищают клетки от окислительного стресса (см. главу 2).

Ген супероксид дисмутазы (*hSOD-1*) способствует превращению $O_2^{\bullet-}$ в H_2O_2 и O_2 . У человека он локализован в хромосоме 21 (g22,1), и его избыточная экспрессия выявлена у пациентов с синдромом Дауна. У этих больных наблюдается задержка умственного развития, врожденный порок сердца, иммунодефицит и ускоренное старение. Для исследования потенциальной роли *SOD-1*, сверхэкспрессированного при синдроме Дауна, были получены и исследованы две линии трансгенных мышей с *hSOD-1*, их морфологические особенности на ультраструктурном уровне, воздействие суперэкспрессии *hSOD-1* на микросреду тимуса (Nabarra et al., 1997). У той и другой линии мышей отмечено, что изменение клеточной архитектуры и морфологии ассоциируется с отложением липидов, симптомами преждевременной инволюции тимуса. Наблюдалась дезинтеграция волокнистой сети в экстрацеллюлярном и интрацеллюлярном матриксе. Эти наблюдения ставят вопрос о связи между суперэкспрессией *SOD-1* и различными морфологическими изменениями, связанными с ранней инволюцией тимуса, которые наблюдались у трансгенных *SOD-1* мышей. Предполагается, что иммунодепрессия и инволюция тимуса у пациентов с синдромом Дауна связаны с действием гена *SOD-1*. Избыточная экспрессия этого человеческого гена у трансгенных мышей способствовала увеличению активности пероксидазы в мозгу животных (Ceballos Picot, 1993). В то же время у мышей, несущих *hSOD-1*, с возрастом в мозговой ткани повышался уровень 8-окси-2'-дезоксигуанидина по сравнению с контролем дикого типа (Cardozo Pelaes et al., 1998). Выживаемость 24 самцов мышей, трансфицированных геном *hSOD*, сравнивали с 11 контрольными мышами дикого типа в течение 19 месяцев. Не наблюдалось различия по продолжительности жизни, локомоторной ак-

тивности или дофаминовой чувствительности в головном мозге в обеих группах (Gallagher et al., 2000). 5 из 24 трансгенных мышей и 5 из 11 контрольных пали позже 19 месяцев ($p < 0.05$).

Мыши со сниженной экспрессией Mn-супероксиддисмутазой (*Sod2^{+/-}*) характеризовались значительной чувствительностью тканей к окислительному стрессу в течение всей жизни и увеличенной частотой развития новообразований, однако средняя продолжительность их жизни не отличалась от таковой в контроле. При этом не было выявлено и различий в величине некоторых биомаркеров старения (van Remmen et al., 2003).

Для изучения роли гидроперекиси в повреждении ядерной ДНК были сконструированы трансгенные мыши двух типов. Одна из конструкций содержала избыточный ген каталазы человека дикого типа, локализовавшийся в пероксисомах, тогда как вторая позволяла каталазе воздействовать непосредственно на ядро (Schriner et al., 2000). Несмотря на повышенный уровень каталазы, на обеих моделях не было отмечено изменений в уровне маркера оксидативного повреждения ДНК 8-оксидезоксигуанина по сравнению с одноплетным контролем. Данные о выживаемости мышей и частоте у них какой-либо патологии не приводятся.

Специфическая ДНК-гликозилаза, являющаяся продуктом гена *OGG1*, удаляет 8-оксидезоксигуанин из клеток эукариот. Гомозиготные нокаутные *ogg1^{-/-}* мыши были вполне жизнеспособны, но накапливали существенно повышенный уровень 8-оксидезоксигуанина в геноме (Klungland et al., 1999). Повышение частоты спонтанных мутаций в непролиферирующих тканях было, хотя и достоверно, но довольно умеренно выражено. Авторы утверждают, что у этих мышей не развивается никакой патологии, включая рак. Однако этот вывод сделан на основании результатов аутопсии и патоморфологического исследования только 2 (!) мышей, умерщвленных в возрасте 8 и 11 месяцев соответственно, что явно недостаточно для какого-либо суждения.

12.4.10. Мыши с нокаутированным геном пероксиредоксина *Prdx1*

У гомозиготных мышей, с выключенным геном *Prdx1*, кодирующим небольшие антиокислительные белки пероксиредоксины, содержащие каталитические остатки цистеина и использующие тиоредоксин как донор электронов, было отмечено существенное укорочение продолжительности жизни по сравнению с контролем дикого типа, сопровождавшееся увеличением частоты развития новообразований (Neumann et al., 2003). Поскольку частота опухолей увеличивалась также и у гетерозиготов *Prdx1^{+/-}*, авторы полагают, что этот ген может являться антионкогеном. В этой же работе было показано, что эмбриональные фибробласты мышей *Prdx1^{-/-}* имеют сниженный пролиферативный потенциал *in vitro* и повышенную чувствительность к окислительному повреждению ДНК.

12.4.11. Трансгенные мыши с суперэкспрессией сульфоксид редуктазы А метионина

Метиониновая сульфоксид редуктаза А (MsrA) убирает метиониновые сульфоксидные остатки из белка, тем самым защищая клетку от окислительного повреждения. Мыши с нокаутированным геном *MsrA* (*MsrA*^{-/-}) были жизнеспособны, но страдали от двигательных дисфункций и имели повышенную чувствительность к гипероксии (Moskovitz et al., 2001). В обычных условиях средняя и максимальная продолжительность жизни этих мышей была на 40 % меньше, чем мышей дикого типа. Данные о патологических процессах у мышей *MsrA*^{-/-} отсутствуют.

12.4.12. Мыши с нокаутной митохондриальной ДНК-полимеразой

Поскольку мутациям митохондриальной ДНК придается важное значение в механизмах старения (см. главу 2), были сконструированы мыши, дефицитные по локусу митохондриальной ДНК полимеразы γ (POLG), *PolgA*^{D257A/D257A} (Kujoth et al., 2005). Молодые мутантные мыши фенотипически не отличались от мышей дикого типа. Однако, начиная с 9 месяца жизни, у мутантов появились признаки ускоренного старения, проявлявшиеся в облысении, поседении, саркопении и кифозе. Максимальная продолжительность жизни мутантных мышей не превышала 460 суток, тогда как у однопометных мышей дикого типа средняя и максимальная продолжительность жизни была больше 850 дней. Интересной находкой у *PolgA*^{D257A/D257A} явилось обнаружение ранней глухоты, связанной с дегенерацией нейронов спирального ганглия. Частота мутаций в 525 bp позиции контрольного региона мтДНК и в 487 bp области гена COX1 в разных тканях мутантных мышей оказалась в 3—8 раз большей, чем в тканях мышей дикого типа. Авторы исследовали также способность митохондрий, выделенных из сердца и печени молодых (3 мес.) и зрелых (9 мес.) мутантных и контрольных мышей, продуцировать H₂O₂. Было установлено отсутствие различий между мышами этих двух генотипов по этому параметру, что свидетельствует о том, что, несмотря на возрастное увеличение частоты мутаций в мтДНК, митохондрии у мутантных *PolgA*^{D257A/D257A} мышей не увеличивают у них окислительный стресс. В то же время у мутантных мышей в более молодом возрасте, чем у мышей дикого типа, в разных тканях наблюдалась активация апоптоза, опосредованного каспазой-3.

Приведенные выше наблюдения соответствуют данным А. Trifunovic и соавт. (2004), которые обнаружили, что экспрессия мутантной мтДНК-полимеразы, сохранившей способность синтезировать ДНК, но утратившей способность корректировать правильность этого синтеза, приводит к значительному увеличению частоты мутаций митохондриальной ДНК, особенно контролирующего синтез цитохрома *b* у мышей, появлению у них многих признаков старения, а также значительному укорочению продолжительно-

сти жизни. Аналогичные данные были получены другой группой исследователей на мышах с мутацией в локусе *PolgA*^{D257A/D257A} митохондриальной ДНК полимеразы γ (Kujoth et al., 2005).

Применив новый высокочувствительный метод, М. Vermulst и соавт. (2007) исследовали возрастную динамику накопления мутаций в митохондриальном геноме и обнаружили, что частота мутаций в митохондриях мыши более чем в 10 раз ниже, чем сообщалось ранее. Авторы наблюдали 11-кратное увеличение частоты точечных митохондриальных мутаций с возрастом в головном мозге и сердце у мышей дикого типа, тогда как у животных с «мутаторным» генотипом (*Polg*^{+/mut}) поддерживался в 500 раз больший уровень мутаций без выраженных признаков ускоренного старения. Средняя продолжительность контрольных мышей была 864 дня, тогда как у мышей *Polg*^{+/mut} — 758 дней ($p = 0.875$). Однако у гомозиготных нокаутированных мышей (*Polg*^{mut/mut}) средняя продолжительность жизни была существенно короче и составила лишь 423 дня. При этом частота митохондриальных мутаций, измеренная новым методом, превышала таковую у мышей дикого типа примерно в 2500 раз. Поскольку гетерозиготные мыши *Polg*^{+/mut} имеют уже при рождении уровень митохондриальных мутаций в 30 раз больший, чем у мышей дикого типа, и при этом не имеют признаков ускоренного старения, авторы полагают, что нормальные мыши при старении никогда не достигают уровня митохондриальных мутаций, которые являются пороговыми для влияния этих мутаций на процесс старения. На основании полученных данных авторы делают принципиальный вывод, что митохондриальные мутации не играют причинной роли в естественном старении.

12.4.13. Мутационные и трансгенные модели иммуностарения

С возрастом у человека и животных наблюдается значительное уменьшение функциональной активности тимуса (инволюция тимуса) (см. главу 9). Для определения роли реактивности или степени развития Т-клеток в инволюции тимуса и развитии старческого фенотипа сравнивали трансгенных мышей разного возраста, у которых производили реаранжировку генов Т-клеточных рецепторов α/β - или β -2B4 (*TCR*), мышей с дефицитом гена *CD4* (*CD4*^{-/-}), с дефицитом генов главного комплекса гистосовместимости (*MHC*) класса I (β 2M^{-/-}) или класса II (*A β* ^{-/-}) (Lau, Spain, 2000). Ожидаемое возрастное уменьшение веса тимуса наблюдалось у мышей всех линий, кроме имеющих дефект в генах *MHC* как I, так и II класса. Предполагается, что дефект этих генов восстанавливает или задерживает возрастную инволюцию тимуса у годовалых мышей. Иммуногистохимический анализ морфологических изменений тимуса, связанных с возрастом, выявил, что трансгены *TCR* α/β , выключение генов *D4* или *MHC* класса II препятствуют или полностью предупреждают эти изменения. У мышей всех изученных линий к 12 месяцам наблюдались нарушения в распределении субпопу-

лений незрелых тимоцитов по сравнению с молодыми (2 мес.) животными. Эти наблюдения показали, что возрастные изменения в тимусе происходят независимо и причинно не связаны.

Мутантные иммунодефицитные MNRI мыши (*nu/nu*), которых содержали в барьерных (стерильных) условиях и кормили безмикробным кормом, все же имели очень короткую продолжительность жизни: максимально прожившая мышь пала в возрасте 5 месяцев (Freisleben et al., 1994, 1997). При систематическом наблюдении за 1141 бестимусной (голой мышью), полученной на линии Swiss в качестве «хозяина» и которым ксенотрансплантировали опухоли человека, были выявлены 24 спонтанные опухоли, 18 — лимфоретикулярного происхождения и 6 — аденом легких (Sharkey, Fogh, 1979). Спонтанные опухоли развивались в среднем в возрасте 9.1 месяца и 22 из обнаруженных опухолей были выявлены в группе из 324 мышей, проживших 5 месяцев или более, что составляет 6.8 %. Однако частота спонтанных опухолей у этих голых мышей не отличалась от таковой у мышей дикого типа, имеющих тимус (Sharkey, Fogh, 1979). Частоту и тип спонтанных опухолей у голых бестимусных мышей (*nu/nu*), полученных на частично инбредной линии мышей СВА/Н, которые несут жизнеспособный желтый ген (*A^{vy}*) от мышей линии C57BL/6J*A^{vy}*, сравнивали с такими же показателями у фенотипически нормальных *nu/+* и *+/+*, скрещенных с контрольными, несущими ген *A^{vy}* мышами (Stutman, 1979). Экспрессия гена *A^{vy}* способствует увеличению частоты спонтанных опухолей у большинства линий мышей. Влияние гетерозиготного гена *nu* на частоту развития спонтанных лимфом тимуса у мышей линии AKR исследовали сравнением самок из одних пометов мышей линии AKR/Ms *nu/+* и *+/+* (Shisa et al., 1986). Общая частота лимфом была сравнима в обеих группах, но средний латентный период развития лимфом был значительно короче у мышей *nu/+* (266 ± 11.6 сут.), чем у мышей (*+/+*) (319 ± 7.9 сут.).

Дисфункция Т-клеток и инволюция тимуса — основные иммунологические отклонения, связанные с возрастом. Бифункциональные молекулы *Fas* (CD95) играют важную роль в апоптозе и созревании Т-клеток. Использование несущих ген *fas* трансгенных мышей показало, что старение Т-клеток ассоциировано с дефектным апоптозом и, что трансген CD2-*fas* позволяет сохранять способность к апоптозу и функции Т-клеток у стареющих мышей (Zhou et al., 1995).

У трансгенных мышей, несущих ген *L-тус* под транскрипционным контролем энхансера тяжелой цепи иммуноглобулина (*E_μ* *tu*), отмечена гиперплазия тимуса и предрасположенность к развитию Т-клеточных лимфом и злокачественным мезенхимальным новообразованиям, схожим с фиброзными гистiocитомами человека (Moroy et al., 1992). У трансгенных мышей с избыточной экспрессией гена *Bcl-2* в тимocyтах наблюдалась устойчивость незрелых тимоцитов к апоптозу, связанному с кортикостероидами и кальциевыми ионофорами (Siegel et al., 1992). Суперэкспрессия *Bcl-2* давала возможность тимocyтам и периферическим Т-клеткам избежать процесса клональной делеции, которая обычно удаляет реактивные Т-клетки при со-

зревании тимоцитов. Это свидетельствует о том, что белок Bcl-2 имеет существенное значение в регуляции продолжительности жизни созревающих тимоцитов в процессе антигенного отбора.

12.4.14. Трансгенные модели возрастных нейродегенеративных заболеваний

В последнее время существенно повысился интерес к использованию мышиных моделей для изучения генетики старения головного мозга и возрастных нейродегенеративных заболеваний (Tayeabati, 2006). Мутантный предшественник гена амилоидного белка (*AP/RKP*) был сконструирован для изучения нарушений функции α -секретазы, что приводило у трансфицированных им мышей к тяжелым поведенческим аномалиям, таким как неофобия, агрессия, гиперчувствительность к каиновой кислоте и преждевременной смерти (Moechars et al., 1996). Основной причиной преждевременной гибели этих мышей была обширная нейродегенерация и апоптоз, главным образом в гиппокампе и коре головного мозга, сопровождающиеся астроцитозом, поражающим весь головной мозг.

Образование фибриллярных отложений β -амилоида в головном мозге является ведущим патологическим проявлением болезни Альцгеймера. Однако у трансгенных мышей предшественник β -амилоида, способствующий отложению амилоида в головном мозге, не отражает степень утраты нейронов и тау-фосфорилирования, что обычно наблюдается при болезни Альцгеймера (Geula et al., 1998). M. Shoji и соавт. (2000) обнаружили возрастное накопление β -амилоида у трансгенных мышей, экспрессирующих находящийся под контролем энхансера цитомегаловируса и промотора β -актина ген, кодирующий 18 остатков сигнального пептида и 99 остатков карбоксил-терминального фрагмента предшественника β -амилоида. Авторы сделали вывод, что избыточный синтез β -амилоидного белка приводит к накоплению фибрилл β -амилоида, сопровождающемуся клеточной дегенерацией и активацией макрофагов *in vivo*.

В другом исследовании трансгенные мыши FVB/N, экспрессирующие ген предшественника амилоидного белка (*APP695*) человека или мыши, умирали значительно раньше контрольных животных. При этом у них развивались такие нарушения ЦНС, как неофобия и нарушение пространственной ориентации, а также снижение утилизации глюкозы и астроглиоз, главным образом в мозжечке (Hsiao et al., 1995). Продолжительность жизни и возраст, при котором начиналась неофобия, сокращались с увеличением уровня *APP* в мозге. Внеклеточные отложения амилоида не наблюдались, что свидетельствует о том, что некоторые патологические процессы, связанные с избыточной экспрессией гена *APP*, не связаны непосредственно с образованием амилоида. Следует отметить, что подобный клинический синдром возникает спонтанно у 20 % мышей дикого типа в среднем и старческом возрасте. Это наблюдение позволяет предположить, что суперэкс-

прессия гена *APP* может ускорять естественно происходящие возрастные нарушения ЦНС у мышей линии FVB/N (Hsiao et al., 1995). У стареющих трансгенных мышей Tg2576, экспрессирующих человеческий ген β -*APP695*, наблюдали довольно умеренно выраженную утрату нейронов и тау-патологию, но часто — позитивно окрашивающиеся на убиквитин и α -синуклеин и тау-негативные нейроны, более сближающие эту модель с вариантом Lewy болезни Альцгеймера (Yang et al., 2000). Другая модель болезни Альцгеймера — трансгенные мыши с интегрированным человеческим геном белка S-100 β . Этот ген является нейротропным фактором, использующимся астроглиальными клетками и локализующимся в участке 21-й хромосомы, который считается облигатным для синдрома Дауна. Уровень S-100 β увеличен в головном мозге умерших больных синдромом Дауна и болезнью Альцгеймера. Уже в возрасте 1 года у этих трансгенных животных обнаруживается значительная утрата дендритов по сравнению с контрольными животными, а также увеличение количества позитивно окрашиваемых клеток. У молодых трансгенных S-100 β мышей выявляется неспособность к обучению (Whytaker Azmitia et al., 1997). Авторы предполагают, что повышение в головном мозге экспрессии гена S-100 β может приводить к ускоренному развитию, сменяющемуся ускоренным старением.

Показано, что некоторые случаи амиотрофического бокового склероза (смертельного заболевания, при котором дегенерируют двигательные нейроны спинного мозга, в результате чего развивается прогрессирующий паралич) вызываются мутациями в гене Cu,Zn-СОД. Трансгенные мыши, экспрессирующие мутацию в этом гене (*SODMutM*), ведущую к амиотрофическому латеральному склерозу, имеют фенотип, схожий с фенотипом больных этой патологией людей. Заболевание начинается у мышей в возрасте 6 недель (Pedersen, Mattson, 1999). Необходимо отметить, что ограничение в калорийности питания не смогло замедлить начало заболевания и сократить его продолжительность. Однако введение с помощью аденовирусного вектора в мозг мышей с этим заболеванием гена IGF-1 приводило к замедлению развития патологического процесса и существенному увеличению средней и максимальной продолжительности их жизни, тогда как введение нейротрофического фактора глиальных клеток (GDNF) оказывало значительно меньший защитный эффект (Kaspar et al., 2003).

Функция небольшого гена человека, ассоциированного с фактором VIII В (*F8B*), неизвестна. Он расположен рядом с геном, кодирующим VIII фактор коагуляции крови (*FVIII*) на хромосоме в позиции Xq28. Последовательности *F8B* включают фрагмент C2 клеточной адгезии фактора VIII, который также был идентифицирован в большинстве известных белков, играющих роль в развитии. S. Valleix и соавт. (1999) сконструировали как химерных, так и трансгенных мышей, экспрессирующих нормальный человеческий *F8B* для исследования его возможных эффектов. Химеры получались из эмбриональных стволовых клеток, трансфицированных нормальным геном *F8B*, поставленным под контроль цитомегаловирусного промотора, и отбирались по экспрессии устойчивости к неомицину для быстрого

определения уровня F8B мРНК в различных тканях. У таких мышей наблюдались задержка развития, микроцефалия, уменьшение продолжительности жизни и тяжелые поражения глаз. Хотя они были фертильны, их потомство не было гетерозиготно по гену *F8B*. Семь линий трансгенных мышей, полученных путем инъекции трансгена в оплодотворенные ооциты, были жизнеспособны и обычных размеров, но экспрессировали низкий уровень *F8B* мРНК. Как и у химер, у них наблюдались тяжелые аномалии глаз. Среди этих дефектов были дисгенез переднего сегмента, отсутствие или аномалии хрусталиков, персистенция первичного стекловидного тела, опухоли гардеровых желез и эктопически пигментированные клетки, указывающие на то, что в процессе развития глаза может нарушаться миграция клеток нервных гребешков. Кроме того, были обнаружены дисплазия сетчатки и отсутствие фоторецепторов, что позволяет использовать этих мышей как модель дегенерации сетчатки.

Для изучения роли протоонкогена *bcl-2*, который защищает различные типы клеток от апоптоза и экспрессируется в развивающейся и взрослой нервной системе, были получены трансгенные мыши, экспрессирующие *bcl-2* под контролем нейрон-специфического энолазного промотора (Farlie et al., 1995). Было показано, что эти мыши ведут себя активнее, особенно в старости, по сравнению с мышами дикого типа и имеют увеличенное количество нейронов. Они быстрее обучались, были более точны в лабиринте и совершали меньше ошибок (Coleman et al., 2000).

У линии трансгенных мышей, экспрессирующих человеческий ген нейрофиламентов среднего размера (*NF-M*), наблюдалось возрастное патологическое накопление нейрофибрилл в ЦНС (главным образом в коре головного мозга), приводящее к уменьшению способности обучения и запоминания (Haroutunian et al., 1996).

Нокаутные по арилсульфатазе А (ASA)-дефицитные ($-/-$) мыши представляют собой модель болезни лизосомального накопления, метахроматической лейкоцистозии, характеризующейся сниженной двигательной активностью и тяжелой атаксией с тремором (DHoog et al., 1999). В возрасте двух лет мыши *ASA^{-/-}* утрачивали значительную часть клеток Пуркинье, в дендритах которых снижалась в основном кальбиндиновая иммунореактивность. Эти клетки имели также упрощенное дендритное строение.

Мышиная модель атаксии-телеангиоэктазии была создана путем направленного разрушения локуса гена *Atm* (Barlow et al., 1996; Eilam et al., 1998). У гомозиготных *Atm^{-/-}* мышей отмечают замедление роста, неврологические дисфункции, вторичное бесплодие у самцов и самок, обусловленное отсутствием зрелых гамет, нарушения в созревании Т-лимфоцитов. У большинства животных развились злокачественные лимфомы щитовидной железы в возрасте от 2 до 4 месяцев.

12.4.15. Мыши с нокаутированным геном, контролирующим слияние веретена при митозе

Правильное расхождение хромосом при делении клетки существенно для поддержания генетической стабильности и контролируется различными механизмами. Одним из таким контролирующих механизмов может быть белок BubR1, который контролирует слияние веретена в митозе. У мышей с различной степенью модификации этого гена от нормального уровня до нуля: дикого типа (*Bub1b*⁺), нокаутных (*Bub1b*⁻), гипоморфных (*Bub1b*^H) были изучены продолжительность жизни и некоторые показатели старения (Baker et al., 2004). У мутантных мышей с низкой степенью экспрессии гена белка BubR1 развивалась прогрессивная анеуплоидия с различными признаками прогерии: укороченной продолжительностью жизни, кахектической карликовостью, лордокифозом, катарактой, потерей подкожного жира и замедленным заживлением кожных ран. Постепенное снижение экспрессии этого гена в мышечных эмбриональных клетках проявлялось увеличением анеуплоидии и клеточным старением. Самцы и самки мутантных мышей имели дефекты в мейотическом разделении хромосом и были бесплодны. Снижение экспрессии гена *BubR1* авторы выявили и при нормальном старении в различных тканях, включая тестикулы и яичники. При полной утрате гена *BubR1* наблюдается ранняя эмбриональная летальность. Мыши *Bub1b*^{-H} умирают в течение нескольких часов после рождения, тогда как мыши *Bub1b*^{H/H} были нормальны по размерам и физиологическим проявлениям при рождении, но их постнатальный рост был замедлен. Мыши с генотипом *Bub1b*^{+H} или *Bub1b*^{+/-} не имели явных изменений в фенотипе. За 50 мышами *Bub1b*^{+/+}, 108 *Bub1b*^{+H}, 43 *Bub1b*^{+/-} и 230 *Bub1b*^{H/H} наблюдали до возраста 15—16 месяцев. У одной мыши *Bub1b*^{H/H} была обнаружена опухоль, вызвавшая гибель животного, у 6 из 16 мышей с этим же генотипом на аутопсии также были выявлены новообразования. Мыши *Bub1b*^{H/H} развивались нормально до 2—3-месячного возраста, но в возрасте 3—6 месяцев у них обычно развивались катаракта, кахексия с потерей подкожного жира и лордокифоз. Средняя продолжительность жизни этих мышей не превышала 6 месяцев, тогда как у мышей *Bub1b*^{+/+}, *Bub1b*^{+H} или *Bub1b*^{+/-} она была более 15 месяцев, и у них не наблюдалось развития катаракты. У мышей *Bub1b*^{H/H} были выявлены более частые нарушения кариотипа по сравнению с мышами других генотипов, наблюдались выраженные проявления клеточного старения, в частности появление β-галактозидазы при эксплантации *in vitro*. Обнаружение у *Bub1b*^{H/H} очень небольшого числа спонтанных опухолей было расценено авторами работы как довольно неожиданное, поскольку у этих мышей имеет место существенная нестабильность хромосом, анеуплоидия свойственна большинству злокачественных опухолей человека (Jallepalli, Lengauer, 2001), а ген *Bub1b* мутирован, или его экспрессия очень низка при колоректальных карциномах с хромосомной нестабильностью (Shichiri et al., 2002). Вместо этого у мышей с дефицитом белка BubR1 наблюдается раннее развитие старческого фенотипа и существенно укорачивается продолжительность жизни.

Таким образом, вместе с данными о существенном снижении экспрессии белка BubR1 в различных тканях при старении у мышей дикого типа эти наблюдения свидетельствуют о том, что этот контролирующий митоз белок может играть ключевую роль как регулятор нормального старения. Репродуктивное старение у самок млекопитающих наблюдается в довольно раннем возрасте и характеризуется продукцией большого количества анеуплоидных ооцитов. У человека это ведет к увеличению спонтанных выкидышей и врожденных дефектов, например к синдрому Дауна.

12.4.16. Мыши с нокаутированным геном белка *p53*

Антионкоген (супрессор) *p53* представляет собой фосфопротеин, редко обнаруживаемый в ядре нормальных клеток. При клеточном стрессе, в особенности индуцируемом повреждением ДНК, *p53* может блокировать клеточный цикл, тем самым позволяя ДНК репарироваться, либо может запускать апоптоз. Эти функции осуществляются частично транскрипционными свойствами *p53*, активирующего ряд генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла. В злокачественных клетках, несущих мутантный ген *p53*, этот белок не способен контролировать клеточную пролиферацию, что приводит к неэффективной репарации ДНК и появлению генетически измененных клеток. Регулируемый геном *p53* белок *p21* вызывает остановку клеточного цикла в G_1 , но другая часть гена *p53* определяет остановку клеточного цикла в стадии G_2 . В ответ на генотоксическое повреждение *p53* запускает апоптоз (Bringold, Serrano, 2000). Обнаружение высокой частоты мутаций в *p53* свидетельствует о том, что его инактивация является необходимым этапом в канцерогенезе (Colman et al., 2000). Тем не менее, используя λ -шаттл ген *lacI*, не было обнаружено существенных отличий в мутационных спектрах и частоте мутаций в печени, селезенке и головном мозге мышей, нокаутных по *p53*^{-/-} и мышами дикого типа (*p53*^{+/+}) (Buettner et al., 1997). Полученные данные свидетельствуют о необходимости пересмотра роли гена *p53* как «защитника» генома.

У трансгенных мышей с целенаправленно нокаутированными обоими аллелями антионкогена *p53* наблюдается раннее развитие опухолей, главным образом лимфом и сарком, и они характеризуются укороченной продолжительностью жизни (Donehower et al., 1995; Atardi, Jacks, 1999). G. L. Finch и соавт. (1998) обнаружили уменьшение продолжительности жизни гетерозиготных *p53*^{+/-} нокаутных мышей по сравнению с мышами *p53*^{+/+} дикого типа. Созревание и старение иммунной системы у *p53*-дефицитных (*p53*^{-/-}) мышей было ускорено; улучшалась иммунная память Т-клеток, увеличивалась степень Т-зависимого образования антител и экспрессия Th2 цитокинов (IL-4, IL-6, и IL-10) (Ohkusu Tsukada et al., 1999). Авторы показали, что, несмотря на высокий пролиферативный ответ Т-клеток у молодых мышей, у взрослых наблюдалось быстрое снижение пролиферативного ответа. Предполагается, что связанные с дефицитом *p53* нарушения регуля-

ции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоз потенциально ведут к иммуностарению с накоплением Т-клеток памяти.

Для исследования взаимодействия между наследуемым дефицитом генов *p53* и *Rb*, наблюдаемым при канцерогенезе, скрестили *p53*- и *Rb*-нокаутных мышей и изучали у них частоту появления опухолей (Harvey et al., 1995). Было показано, что дефицит *Rb*^{-/-} или *p53*^{-/-} приводит к развитию аденом гипофиза либо лимфом и сарком соответственно. В то же время у мышей с нокаутными двумя генами (*Rb* и *p53*) наблюдали существенно ускоренное развитие опухолей и расширение их спектра. Этого не наблюдалось у животных, дефицитных по одному из этих генов. Необходимо отметить, что в традиционных экспериментах гетерозиготные нокаутные (*p53*^{+/-}) мыши не чувствительны ко многим химическим канцерогенам, проявляющим свой эффект в стандартных биологических тестах (Spadling et al., 2000; Аникин и др., 2002).

Мыши с дефицитом всех изоформ белка p73, высокомолекулярного с антионкогеном *p53* и *p63*, который участвует в поддержании стволовых эпителиальных клеток, имели выраженную патологию, включая дисгенезию гиппокампа, гидроцефалию, хроническую инфекцию и воспаление, нарушения чувствительности к феромонам и существенно укороченную продолжительность жизни (Yang et al., 2000). В противоположность к нокаутным *p53*^{-/-} мышам, у *p73*^{-/-} мышей не выявлено увеличение частоты развития спонтанных опухолей. Так, при аутопсии более 100 *p73*^{-/-} мышей в возрасте от 2 до 15 месяцев авторы не выявили увеличения частоты опухолей. Следует отметить, что продолжительность жизни этих мышей была недостаточной для такого вывода. У мышей линии 129, на которой получена указанная модель, при средней продолжительности жизни 22—24 месяца общая частота спонтанных опухолей достигает 21 % (Storer, 1966).

Повышенная смертность и частота опухолей чаще обнаруживались у гетерозиготных мышей *p53*^{+/-}, что свидетельствует о том, что при канцерогенезе активность теломеразы кооперируется с дефицитом *p53*. Авторы подчеркивают, что, хотя теломеразу нельзя назвать активным онкогеном, ее высокий уровень в нормальных соматических тканях приводит к укорочению продолжительности жизни и увеличению частоты развития новообразований по мере старения организма. Интересно предположение (Donehower, 2002), что уменьшение уровня *p53* может сопровождаться долголетием. К сожалению, у мышей с выключенным *p53* довольно рано развиваются опухоли. Если каким-либо образом предотвращать развитие новообразований у этих мышей, то вполне возможно, что они будут жить дольше, чем мыши дикого типа. L. A. Donehower (2002) сообщил, что 2 из 217 гетерозиготных мышей (*p53*^{+/-}) в его колонии жили дольше, чем любая из мышей дикого типа (*p53*^{+/+}).

Недавно в лаборатории L. A. Donehower были получены данные, свидетельствующие о развитии преждевременного старения у мышей с активированной функцией *p53* (*p53*^{+m}) (Tyner et al., 2002). Было отмечено, что у этих мышей частота спонтанных опухолей была меньшей, чем у мышей дикого

типа ($p53^{+/+}$). Это неожиданное наблюдение свидетельствует о том, что активация $p53$ может инициировать преждевременное старение, вызывая при этом резистентность к развитию новообразований. Этот парадокс можно объяснить, если стоять на точке зрения, что рак возникает благодаря нарушению функции $p53$ в одной клетке, тогда как в старение вовлечено большинство тканей организма (Ferbeyre, Lowe, 2002). Клетки с инактивированным $p53$ живут меньше, поскольку они малигнизируются, тогда как клетки с аномально высокой активностью $p53$ не становятся опухолевыми, поскольку подвергаются клеточному старению или гибели, приводя к укорочению продолжительности жизни всего организма. Итак, активность $p53$ может регулировать равновесие между предрасположенностью к раку (слишком мало $p53$) или к преждевременному старению (слишком много $p53$) (Ferbeyre, Lowe, 2002). Подчеркивается, что $p53$ может быть прекрасным примером проявления «антагонистической плейотропии», эволюционной теории старения, сформулированной Williams в 1957 г. Согласно этой теории плейотропные гены имеют очень благоприятные ранние эффекты, которым отбор способствует, несмотря на то что они же могут оказывать неблагоприятные эффекты в поздней жизни (когда давление отбора минимально) (Kirkwood, Austad, 2000). Близкое к этому объяснение феномен $p53^{+/m}$ получает в рамках развиваемой В. П. Скулачевым концепции фенотоза — программируемой гибели многоклеточного организма (Skulachev, 2001). В соответствии с этой гипотезой старение представляет собой вызываемую АФК медленную программированную гибель организмов с поврежденным геномом, что дает репродуктивное преимущество тем индивидуумам, которые более резистентны к повреждениям генома. В целом, результаты последних экспериментов с генетически модифицированным $p53$ у мышей позволяют предположить, что $p53$ в дополнение к его роли гена, предотвращающего развитие рака в организме, активно вмешивается в процесс старения (Donehower, 2002). Это предположение согласуется с гипотезой J. Campisi (2001) о том, что клеточное старение представляет собой один из механизмов подавления канцерогенеза. Ген $p53$ является критическим фактором, позволяющим долгоживущим членам популяции жить долго, предотвращая развитие новообразований в раннем репродуктивном периоде жизни. Тем не менее цена, которую организм платит за отсутствие рака в молодом возрасте, состоит в связанном с участием $p53$ возрастном снижении функциональной активности стволовых клеток, реализующемся в старческом фенотипе (Dumble et al., 2004).

В работе Maier и соавт. (2004) были сконструированы мыши с избыточной экспрессией короткой изоформы $p53$. Трансляция этой изоформы начинается на кодоне 41 в 4 экзоне и приводит к продукции белка $p44$, что нарушает баланс, который в норме существует между полноразмерной и короткой изоформами $p53$, проявляющемся в замедлении и угнетении роста и преждевременном старении мышей. Если в контроле 85 % самцов и 95 % самок доживали до возраста 60 недель, то 0 % самцов и 30 % самок с транс-геном $p44$ дожили до этого времени. При этом у $p44$ мышей обоего пола

была угнетена фертильность и наблюдались кифоз и признаки остеопороза. Важной находкой у старых трансгенных *p44* мышей было обнаружение избыточного уровня IGF-1 в сыворотке крови и тканях. Авторы установили, что *p53* контролирует ось IGF-1 на самых ранних этапах, модулируя эффекторы как роста, так и пролиферации. Поскольку было показано, что *p44* угнетает рост только в присутствии полноразмерного *p53*, было решено получить трансгенных *p44* мышей на фоне выключенного *p53*. Полученные мыши оказались нормального размера. Более того, эти мыши были весьма предрасположены к развитию опухолей (примерно в той же мере как и *p53^{+/-}* мыши), тогда как мыши только с сверхэкспрессией *p44* имели очень низкую частоту опухолей. Таким образом, избавление от *p44* фенотипа в отношении размеров тела сказывалось и в отношении риска развития новообразований. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что угнетающий рост эффект *p44* на клеточном и организменном уровне требует участия *p53*. Важно подчеркнуть, что эффект *p53* обусловлен его регулирующим действием на систему проведения сигнала в оси IGF-1/инсулин в нескольких ключевых точках. Во-первых, *p53* контролирует рецептор IGF-1. Во-вторых, он контролирует уровень и активность двойной липид-протеиновой фосфатазы (PTEN), которая модулирует передаваемый IGF-1 сигнал на Akt, главным образом посредством дефосфорилирования фосфатидил-инозитол трифосфата. В целом вмешательство *p44* приводит к инактивации PTEN. Эти наблюдения позволяют дать объяснение парадоксально малому размеру тела трансгенных *p44* мышей при избыточной продукции IGF-1. Работа Maier с соавт. (2004) соответствует данным, полученным ранее Tyner с соавт. (2002) о роли *p53* в старении млекопитающих. У мышей с одним мутантным аллелем *p53*, кодирующим дефектный продукт гена и одним интактным аллелем, клетки теряют способность к регенерации старения или поврежденных тканей (Tyner et al., 2002). Мыши, несущие дополнительные копии полного локуса *p53*, нормально растут и стареют (Garcia-Cao et al., 2002), что вместе позволяет предполагать, что для нормальной функции *p53* необходимо соответствие короткой и длинной форм *p53*. Даже небольшое увеличение уровня *p44* приводит к повышению уровня *p53*, одним из следствий которого является изменение нормального отношения *p44:p53*, приводящее к увеличению общей активности *p53* (Maier et al., 2004).

Мыши с дефектным *p53*-подобным белком *p63* (*p63^{+/-}*) были сходны в некотором отношении с *p53^{+/-}* мышами, описанными S.D. Tyner и соавт. (2002). Они также были резистентны к развитию опухолей, у них была увеличена активность β -галактозидазы (Keyes et al., 2005). Средняя продолжительность жизни мышей дикого типа была 125 недель, тогда как гетерозиготы *p63^{+/-}* жили в среднем только 95 недель ($p < 0.0001$), что составило 21.5 % ее редукции. Только у 8 % мутантных мышей были обнаружены злокачественные опухоли. При гистологическом исследовании у них были выявлены гиперпластические процессы в коже, инфицирование кожных покровов и эпителия мочеполовых органов, вплоть до абсцедирования. При

Таблица 12.8

Характеристики мышей с различными модификациями генов семейства *p53*

Генетическая модификация, функция	Влияние на продолжительность жизни	Влияние на развитие опухолей		Авторы
		частота	латентный период	
<i>p53</i> ^{-/-} (антионкоген, регуляция апоптоза)	↓	↑	↓	Donehower et al. (1995)
<i>p53</i> ^{+/-}	↓	↑	↓	Finch et al. (1998)
<i>p53</i> ^{-/-} <i>Rb</i> ^{-/-}	↓	↑	↓	Harvey et al. (1995)
<i>p73</i> ^{-/-} (гомолог <i>p53</i>)	↓	=	=	Yang et al. (2000)
<i>p53</i> ^{+m} (избыток экспрессии антионкогена)	↓	↓	↓	Tyner et al. (2002)
Суперэкспрессия <i>p44</i> (короткая изоформа <i>p53</i>)	↓	↓	↑	Maier et al. (2004)
Суперэкспрессия <i>p44</i> , <i>p53</i> ^{-/-}	↓	↑	↑	Keyes et al. (2006)
<i>p63</i> ^{+/-} (антионкоген)	↓	↑	↑	
<i>p63</i> ^{+/-} <i>p53</i> ^{-/-}	↓	↓	↑	
<i>p16</i> ^{INK4a} (ингибитор клеточного цикла)	↓	↑	↓	Sharpless (2004)
<i>p16</i> ^{INK4a} <i>p53</i> ^{-/-}	↓	↑	↓	Sharpless (2004)
<i>p21</i> ^{-/-} (эффектор <i>p53</i>)	↑	=	↑	Choudhury et al. (2007)

конструировании мышей с различными комбинациями изменений в экспрессии *p63* и *p53* было установлено, что инактивация *p63* не увеличивает частоты развития опухолей даже у мышей с выключенным *p53* (Keyes et al., 2006). Мыши *p63*^{+/-} не были более чувствительны к индукции опухолей кожи 7,12-диметилбенз(а)антраценом, чем мыши дикого типа. Авторы работы полагают, что белок *p63* играет важную роль в модулирующих опухолевую супрессию механизмах, в частности в клеточном старении (табл. 12.8).

12.4.17. Мыши с нокаутом локуса *INK4a/ARF*

Делеции локуса *INK4a/ARF* (также называемого *cdkn2a*), локализованного у человека на хромосоме 9p21, — одна из наиболее часто встречающихся мутаций в злокачественных опухолях человека (глиобластоме, меланоме, аденокарциноме поджелудочной железы, раке легкого, мочевого пузыря и ротоглотки). Ген *INK4a* кодирует белок *p16*^{INK4a}, ингибирующий клеточный цикл, тогда как *ARF* кодирует *p14*^{ARF} (*p19*^{ARF} у мышей), регулирующий стабильность *p53* (Sharpless, 2004). Выключение только *p16*^{INK4a} и/или *p53* не нарушает развития мышей, однако существенно сокращает продолжительность их жизни и увеличивает частоту развития новообразований (Sharpless, 2004).

12.4.18. Мыши с нокаутированным геном каспазы-2

Многочисленными исследованиями убедительно продемонстрирована роль апоптоза в развитии ряда ассоциированных со старением дегенеративных заболеваний (см. главу 4). Уровень апоптоза во многих тканях с возрастом увеличивается, чему соответствует возрастное увеличение активности в них ключевых медиаторов апоптоза — каспаз (Zhang et al., 2002a). Были сконструированы мыши с нокаутированной каспазой-2, которая участвует в апоптозе, индуцируемом разнообразными физиологическими сигналами, включая окислительный стресс (Zhang et al., 2002). Мышей *Casp2^{-/-}* получали путем делеции экзона, кодирующего QACRG активный сайт фермента и части следующего экзона, кодирующего короткую изоформу каспазы-2. Таким образом, нокаутированы были обе, длинная и короткая формы каспазы. Контролем служили однопометные мыши дикого типа. Средняя продолжительность жизни нокаутных и контрольных мышей оказалась почти одинаковой (903 и 935 дней соответственно). Однако, если максимальная продолжительность жизни мышей *Casp2^{+/+}* составила 1254 дня, то у мышей *Casp2^{-/-}* она была на 4 месяца короче и составила 1137 дней. Log-rank тест для последних 50 % животных показал статистически достоверное ($p < 0.01$) различие в продолжительности жизни между этими двумя группами мышей. Авторы предполагали, что у дефицитных по каспазе мышей будет выше частота развития новообразований. Однако по этому показателю мыши *Casp2^{-/-}* и *Casp2^{+/+}* не различались (55.2 и 39.3 % соответственно). Множественность развившихся новообразований составила в этих группах 0.66 и 0.44 соответственно. Однако если проанализировать представленные в статье данные о локализации и типе развившихся новообразований, то можно сделать вывод, что нокаут каспазы-2 сопровождается существенным (в 2.5 раза) снижением частоты развития злокачественных опухолей по сравнению с контролем ($p < 0.05$). При этом в 2.5 раза снизилась частота развития лимфом и в 3 раза — частота карцином легкого. Дефицит каспазы не приводил к изменению частоты развития неопухоловой патологии у нокаутных мышей. Однако у мышей *Casp2^{-/-}* был меньше вес тела, наблюдалось снижение содержания жира в теле, облысение, остеопороз, выше уровень окисленных белков в печени. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что дефицит каспазы-2 приводит к ускоренному старению мышей.

12.4.19. Регуляция межклеточного взаимодействия и трансгенные модели

Межклеточным взаимодействиям в многоклеточных организмах придается ведущая роль в регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптоза в процессах нормального развития и старения. Коннексины являются структурными составляющими щелевых контактов, через которые осущест-

вляется перенос ионов, молекул вторичных мессенджеров и других метаболитов между контактирующими клетками (см. главу 5). Исследования эндотелиальных клеток *in vitro* показали, что коннексины играют важную роль в процессе старения (Xie, Hu, 1994). Делеция различных генов коннексинов у мышей приводит к разнообразным повреждениям, включая рак, пороки сердца или нарушения проводимости, катаракту и т. д. (Yamasaki et al., 1999). Е. А. Modjanova и соавт. (1983) наблюдали снижение силы межклеточного сцепления в легких мышей линии А, предрасположенных к развитию спонтанной аденомы, а также в печени мышей линий СВА, СЗН и СЗНА, предрасположенных к развитию гепатом. Самцы и самки мышей с дефицитом коннексина-32 ($Cx32^{-/-}$) в возрасте одного года имели соответственно в 25 и 8 раз большую частоту спонтанных опухолей в печени, чем мыши дикого типа (Temme et al., 1997). Трансфекция генов коннексинов в опухолевые клетки восстанавливает нормальный клеточный рост, свидетельствуя о том, что коннексины могут быть отнесены к семейству онкосупрессорных генов (Yamasaki et al., 1999). Было показано, что у нокаутных $Cx^{-/-}$ мышей начиная с трехмесячного возраста развивается прогрессирующая демиелинизирующая периферическая нейропатия преимущественно в двигательных волокнах (Scherer et al., 1998). У мышей с дефицитом гена $Cx-32$ существенно чаще развивались новообразования (прежде всего печени, легких и мозгового слоя надпочечников), и они были очень чувствительны к канцерогенному действию рентгеновского облучения (King, Lampe, 2004).

12.4.20. Теломераза: трансгенные и нокаутные мыши

Теломеры — повторяющиеся последовательности ДНК на концах линейных хромосом. При каждом делении клетки теломеры укорачиваются, что приводит к необратимой остановке роста, называемой репликативным старением. Полагают, что поддержание длины теломер существенно для процесса старения клеток. Перед тем как малигнизироваться, клетки проходят этап «клеточного», или «репликативного», старения. Поддержание длины теломер необходимо для предупреждения репликативного старения клеток и непрекращающейся пролиферации (иммортализации). Активность фермента теломеразы — клеточной обратной транскриптазы — реактивирована в клетках большинства злокачественных опухолей человека, что обеспечивает стабильную длину теломер добавлением повторов ТТАGGG к теломерам (см. главу 5). Однако связь между процессами старения организма *in vivo* и укорочением теломер еще твердо не установлена.

Экспрессия каталитического компонента теломеразы человека — обратной транскриптазы теломеразы (hTERT), введенного в клетку, приводит к увеличению продолжительности жизни (репликативного потенциала) человеческих фибробластов в культуре, клеток эпителия пигмента сетчатки, кератиноцитов, эндотелиальных клеток капилляров и больших кровеносных сосудов без признаков репликативного старения и неопластической транс-

формации (Bodnar et al., 1998; Morales et al., 1999; Dickson et al., 2000). Однако следует заметить, что эктопической экспрессии hTERT недостаточно для иммортализации нормальных человеческих кератиноцитов и эпителиальных клеток молочной железы (Kiyono et al., 1998). При эктопической экспрессии hTERT наблюдается иммортализация клеток нормального мезотелия и дефицитной по белку p16 (INK4a) предопухоловой линии кератиноцитов (Dickson et al., 2000).

Таким образом, одной стабилизации длины теломер недостаточно для предотвращения клеточного старения кератиноцитов, но последующий медленный непрекращающийся рост, обусловленный экспрессией теломеразы, приводит к возникновению иммортализованных вариантов. Культура эпителиальных клеток молочной железы человека (НМЕС) с нормальным репликативным потенциалом в 55—60 удвоений, при инфицировании на 40-м пассаже ретровирусом, содержащим hTERT, сохраняет способность к удвоению популяции до 250-го пассажа (Wang et al., 1997). Увеличение экспрессии протонкогена *c-myc* в клетках НМЕС-hTERT наблюдали с 107 до 135 удвоения популяции (Wang et al., 2000). Авторы делают вывод, что, хотя активация теломераз и увеличивает продолжительность жизни клеток НМЕС, это также обусловлено экспрессией *c-myc* и, таким образом, не является генопротекторным механизмом. Увеличение продолжительности жизни может быть связано с активацией TERT протонкогена *c-myc*, и иммортализация клеток лишь частично обусловлена экспрессией TERT. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что к использованию h-TERT для продления жизни клеток человека в терапевтических целях нужно подходить с осторожностью (Wang et al., 2000).

Хотя было продемонстрировано, что иммортализованные трансфекцией hTERT клетки могут сохранять нормальный рост и механизм контроля дифференцировки, возможно, что утрата обусловленной белком p16 остановки роста (потеря RB/p16^{INK4a}) и неограниченный репликативный потенциал предрасполагают такие клетки к последующими изменениям, которые могут привести к опухолевой трансформации. Было показано, что экспрессия hTERT совместно с большим Т-онкопротеином вируса SV40 и онкогеном *ras* приводит фибробласты и эпителиальные клетки почек человека к опухолевой трансформации (Hahn et al., 1999). Эти наблюдения неоспорно доказывают то, что ограничение пролиферативного потенциала клеток человека контролируется функцией многих «часов» (Wynford-Thomas, 1999).

Нокаутные по теломеразе мыши являются удобной моделью для выяснения роли укорочения теломер на уровне организма. Были получены мутанты *C57B6mTR*^{-/-}, у которых теломеры были короче, чем у мышей дикого типа со смешанным генотипом (*C57BL6/129Sv*) (Herrera et al., 1999). Эти мыши размножались только в течение четырех последовательных поколений, и выживаемость мышей *mTR*^{-/-} последнего поколения была существенно сниженной по сравнению с мышами дикого типа. Половина нокаутных мышей 4 поколения умерла в возрасте до 5 месяцев. Это уменьшение выжи-

ваемости с возрастом в последнем поколении сопровождалось укорочением теломер, стерильностью, атрофией селезенки, уменьшением пролиферативной способности В- и Т-клеток, аномальной гематологией и атрофией тонкой кишки. Потеря теломерной функции у мышей *mTR*^{-/-} не приводила к развитию полного спектра классических патофизиологических симптомов старения (Lee et al., 1998; Rudolph et al., 1999). Однако связанное с возрастом укорочение длины теломер и сопутствующая ему генетическая нестабильность ассоциировались с сокращенной продолжительностью жизни, уменьшением способности реагировать на стрессы, например при заживлении ран и кровопотере. Следует отметить, что у мышей *mTR*^{-/-} наблюдалось увеличение случаев возникновения злокачественных опухолей (в основном лимфом и тератокарцином) (Rudolph et al., 1999). Возникновение этих опухолей, как полагают, обусловлено хромосомной нестабильностью у этих мышей (Blasco et al., 1997; Greenberg et al., 1999). Недавно было показано, что поздние поколения мышей *TERT*^{-/-}, которые имели короткие теломеры и дефицит теломеразы, резистентны к двухстадийному канцерогенезу кожи (Gonzales-Suarez et al., 2005).

Опыты с нокаутными по теломеразе мышами свидетельствуют о том, что зависящая от теломеразы хромосомная нестабильность генома способствует канцерогенезу (Artandi, DePinho, 2000). Различия в длине теломер существенным образом сказываются на спектре и цитогенетике опухолей (Artandi et al., 2000). У старых мышей с дефицитом теломеразы и гетерозиготных по p53 существенно изменяется спектр опухолей в сторону преимущественного развития эпителиальных опухолей, включая злокачественные новообразования молочной железы, толстой кишки и кожи. R. A. DePinho (2000) полагает, что эти наблюдения весьма существенны для понимания роли теломер и связанной с ними нестабильности генома в механизмах развития эпителиальных карцином у человека.

У трансгенных мышей с экспрессией каталитической субъединицы теломеразы (mTERT) наблюдалось развитие с большой частотой аденокарцином молочной железы, не развивающихся у мышей дикого типа (Artandi et al., 2002). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что активация теломеразы в процессе канцерогенеза имеет по крайней мере два последствия: одно состоит в стабилизации коротких теломер и предупреждении неблагоприятных последствий дисфункции теломер, а другое — в том, что она определяет локализацию рака. Хотя первая активность может быть важной для большинства раков человека, последняя активность может промотировать канцерогенез только в некоторых тканях, включая молочную железу и кожу (Artandi et al., 2002). В связи с этим интересна точка зрения, что укорочение средней длины теломер может, с одной стороны, увеличивать продолжительность жизни, а с другой — увеличивать риск развития новообразований (Hertzog, 2006).

12.4.21. Трансгенные мыши, экспрессирующие ген рака молочной железы *HER-2/neu*

Человеческий протоонкоген *c-HER-2/neu* принадлежит к семейству тирозин-киназных рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) (Andrechek et al., 2000). Трансгенные мыши, несущие ген *HER-2/neu*, отличаются высокой частотой развития аденокарцином молочной железы и короткой продолжительностью жизни. В нашей лаборатории были изучены особенности старения трансгенных мышей *HER-2/neu*. Для сравнения была изучена низкораковая линия мышей SHR. Проведенные исследования показали, что у трансгенных мышей опухоли молочной железы возникают в более раннем возрасте, и их число нарастает гораздо быстрее, чем у мышей SHR. Так, первые опухоли у трансгенных и низкораковых мышей обнаружены соответственно в возрасте 135 и 390 дней; средний латентный период их выявления составил 236 ± 5.9 и 484 ± 14.9 сут. ($p < 0.001$) (табл. 12.9; рис. 12.2) (Anisimov et al., 2003a).

У трансгенных мышей-самок опухоли других локализаций обнаружить не удалось, тогда как у низкораковых мышей SHR отмечалось развитие лейкозов, опухолей легких и яичников. Возможно, это связано с тем, что из-за развития опухолей молочной железы трансгенные мыши погибали рано и не доживали до обнаружения опухолей других локализаций, которые у мышей SHR отмечали в возрасте 518—697 дней. Однако у трансгенных мы-

Таблица 12.9

Сведения о продолжительности жизни и частоте развития аденокарцином молочной железы у самок трансгенных мышей *HER-2/neu* и мышей SHR

Показатели	Мыши <i>HER-2/neu</i>	Мыши SHR
Количество мышей	30	50
Средняя продолжительность жизни мышей, сут.	281 ± 8.1	$480 \pm 18.3^*$
Число мышей с опухолями молочных желез (ОМЖ)	23 (76.7 %)	11 (28.2 %)*
Время обнаружения 1-й ОМЖ, сут.	135	379
Средний латентный период 1-й ОМЖ, сут.	209 ± 63	$484 \pm 14.9^*$
Средний латентный период обнаружения всех ОМЖ, сут.	$236 \pm 5.9^*$	$484 \pm 14.9^*$
Общее число ОМЖ	75	11
Множественность ОМЖ	2.3 ± 0.2	1.0
Максимальный диаметр опухоли, см	1.88 ± 0.15	$1.27 \pm 0.23^{**}$
Количество мышей с метастазами ОМЖ в легкие	10 (33.3 %)	3 (6.0 %)*
Количество мышей с поликистозом почек	19 (63.3 %)	1 (2 %)
Средняя продолжительность жизни мышей с поликистозом почек, сут.	282.1 ± 11.9	322

Примечание. Различие с показателем в контроле статистически достоверно: * — $p < 0.01$; ** — $p < 0.05$.

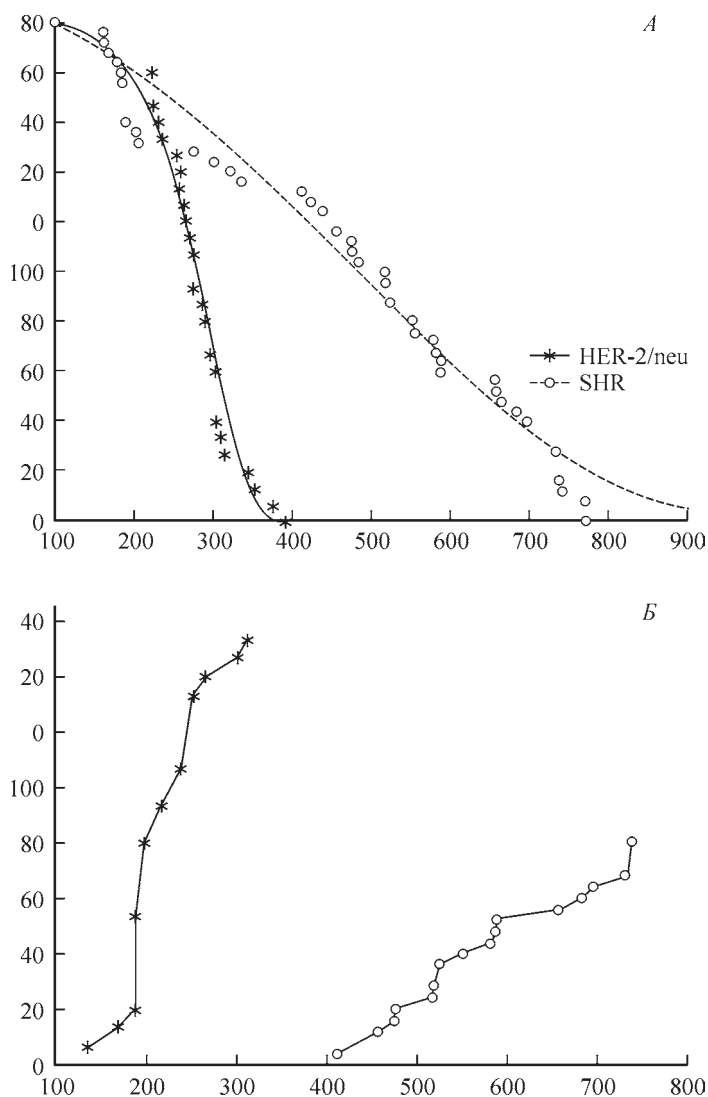


Рис. 12.2. Динамика выживаемости (А) и возникновения аденокарцином молочной железы (Б) у intactных самок мышей HER-2/neu и SHR.

Обозначения те же, что и на рис. 12.1.

шей часто отмечали неопухолевую патологию: поражение почек с кистозными изменениями канальцев, сморщиванием клубочков и интерстициальной мелкоклеточной инфильтрацией, а также атрофию фолликулов селезенки и атрофию печеночных балок. При этом в печени и селезенке отмечали скопление мелкозернистого содержимого. Отмеченные изменения напоми-

нали нарушения обмена веществ, наблюдаемые при амилоидозе. В последующих исследованиях было обнаружено, что у мышей HER-2/neu уже к 8-му месяцу жизни наблюдается существенное снижение в головном мозге содержания амилоид-деградирующего фермента неприлизина (Журавин и др., 2007). При этом в почках возрастных изменений уровня неприлизина не выявлялось. Кроме того, у этих мышей с возрастом снижался уровень экспрессии эндотелинпревращающего фермента (ECE-1) и активность α -секретазы. У 10-месячных животных содержание sAPP α в коре мозга было на 40 % ниже, чем у молодых особей. Поскольку скопления амилоида характерны для стареющих животных, а также отмечаются при процессах старения у человека, можно предположить, что инкорпорация онкогенов может ускорять старение. У исходной линии мышей FVB/N, на основе которой была получена использованная нами линия HER-2/neu, патология почек не описана (Mahler et al., 1996).

При оценке экспрессии онкогена HER-2/neu в опухолях молочной железы иммуногистохимическим методом высокое содержание онкобелка HER-2/neu выявлено во всех исследованных опухолевых тканях, а также в предопухолевых очаговых пролифератах молочных желез. Высокий уровень экспрессии онкогенов в опухолях молочной железы был выявлен также с помощью цепной реакции полимеризации (Anisimov et al., 2003a). Наши данные согласуются с работами других авторов, которые выявили амплификацию и повышенную экспрессию онкогенов у мышей с высокой частотой опухолей молочной железы (Andrechek et al., 2000).

При изучении показателей гомеостаза и биологического возраста у трансгенных мышей по сравнению с мышами SHR отмечено следующее: более низкая температура тела, несмотря на большее потребление корма, что, по-видимому, связано с особенностями обменных процессов у трансгенных животных; нарушение эндокринного баланса, что отразилось в увеличении числа иррегулярных циклов (в 2.5 раза). Подобное нарушение характерно для раннего старения. Изучение содержания рецепторов эстрогенов показало наличие рецепторов эстрадиола-17 β во всех исследованных образцах тканей опухолей у трансгенных мышей (2—9 Фмоль/мг белка), в то время как рецепторы прогестерона не были обнаружены (Anisimov et al., 2003, 2003a; Бернштейн и др., 2003). Сопоставление наших данных с литературными свидетельствует о том, что содержание стероидных рецепторов в опухолях молочной железы у мышей HER-2/neu является сравнительно невысоким и близко к уровню, отмеченному в спонтанных опухолях молочной железы мышей BALB/c (Lanari et al., 2001). Интересно, что если у самок мышей SHR уровень эстрадиола в плазме крови с возрастом снижался, у мышей HER-2/neu он не только не снижался, а даже увеличивался (Бажанова и др., 2007). При этом у трансгенных мышей в нейросекреторных центрах гипоталамуса (супраоптическом и паравентрикулярных ядрах) уменьшена степень апоптоза и повышен синтез вазопрессина, являющегося активным митогеном по сравнению с мышами SHR, что, возможно, создает необходимый гормонально-метаболический фон, благо-

Таблица 12.10

**Показатели свободнорадикальных процессов
в различных органах самок мышей HER-2/neu и мышей СВА**

Параметры	Молодые мыши (3 мес.) HER-2/neu (n = 7)	Зрелые мыши (6 мес.) HER-2/neu (n = 10)	Зрелые мыши (6 мес.) СВА (n = 10)
Сыворотка крови			
Л-ХЛ, 10 ⁴ УЕ/мг б.	78.3 ± 25.6	154.3 ± 20.2	224.0 ± 29.8
ОАА, УЕ/мг б.	1.35 ± 0.14	0.95 ± 0.20	1.40 ± 0.15
ДК, нмоль/мл	3.89 ± 0.12	4.87 ± 0.28 ^f	4.36 ± 0.43
ОШ, УЕ/мл	24.30 ± 0.40	33.50 ± 1.8 ^g	29.20 ± 3.20
СОД, УЕ/мг б.	1.05 ± 0.11	0.75 ± 0.09	—
Головной мозг			
Л-ХЛ, 10 ⁴ УЕ/мг б.	130.40 ± 18.7	147.90 ± 15.2**	94.10 ± 7.9 ¹
ОАА, УЕ/мг б.	7.33 ± 0.18 ^{b***}	7.28 ± 0.17 ^{b***}	3.10 ± 0.19 ¹
ДК, нмоль/г	23.50 ± 0.90 ^b	28.00 ± 0.80 ^{b***}	22.29 ± 0.87 ¹
ОШ, УЕ/г	340.70 ± 18.20 ^b	345.70 ± 7.80 ^{b***}	388.00 ± 25 ¹
СОД, УЕ/мг б.	21.70 ± 1.40 ^b	19.50 ± 1.30 ^b	23.40 ± 1.80 ¹
ГП, mM GSH/мг б. · мин	83.60 ± 6.80	115.60 ± 8.40 ^f	—
Печень			
Л-ХЛ, 10 ⁴ УЕ/мг б.	305.5 ± 59.5 ^a	138.8 ± 23.9 ^f	78.4 ± 10.4 ¹
ОАА, УЕ/мг б.	11.00 ± 0.60 ^b	12.30 ± 0.6 ^{***}	4.72 ± 0.45 ¹
ДК, нмоль/г	75.90 ± 3.50 ^b	96.10 ± 3.80 ^{g***}	66.37 ± 2.17 ¹
ОШ, УЕ/г	581.50 ± 22.80 ^b	628.50 ± 16.70 ^{***}	543.00 ± 14.0 ¹
GST, mM/мг б. · мин	167.30 ± 9.40	176.50 ± 5.90	—
ГП, mM GSH/мг б. · мин	206.60 ± 40.70 ^c	175.00 ± 15.20 ^d	—

Примечание. ^a — $p < 0.01$, ^b — $p < 0.001$ — достоверное различие у молодых мышей HER-2/neu по данному параметру с показателями в сыворотке крови; ^c — $p < 0.02$, ^d — $p < 0.01$ — достоверное различие по параметру ГП с показателями свободнорадикальных процессов в головном мозге; ^f — $p < 0.05$, ^g — $p < 0.01$ — достоверное различие по данному параметру молодых и зрелых мышей HER-2/neu; ¹ — $p < 0.001$ — достоверное различие у зрелых мышей СВА по данному параметру с показателями свободнорадикальных процессов в сыворотке крови; * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$, *** — $p < 0.001$ — достоверное различие уровня свободнорадикальных процессов по данному параметру зрелых мышей HER-2/neu со зрелыми мышами СВА. Л-ХЛ — люминолзависимая хемилюминесценция; ОАА — общая антиокислительная активность; ДК — диеновые конъюгаты; ОШ — основания Шиффа; ГП — глутатионпероксидаза; GST — Глутатион-S-трансфераза.

приятствующий развитию аденокарцином молочной железы у трансгенных мышей.

Поскольку известно, что интенсивность старения и канцерогенеза зависит от уровня свободнорадикальных процессов, изучались различные параметры генерации свободных радикалов и состояния антиоксидантной системы защиты у трансгенных мышей в сопоставлении с мышами низкоракочной линии СВА. Было установлено, что содержание некоторых продуктов

перекисного окисления (диеновых конъюгатов) у трансгенных мышей было значительно больше, чем у низкоракowych мышей (табл. 12.10). Это может свидетельствовать о более высоком уровне генерации свободных радикалов у трансгенных животных, способствующих раннему старению и развитию рака.

Одной из причин ранней гибели трансгенных мышей было развитие опухолей молочных желез. Другой причиной явились нарушения обмена веществ, связанные с поражением почек и других органов. Их частота была сравнима с частотой РМЖ, соответственно 63 и 77 %. Сравнимы были и средние сроки их обнаружения — 236 и 282 сут. В то же время у низкоракowych мышей SHR частота поражения почек составила 2 % ($p < 0.001$), а частота опухолей — 48.7 % (18/39). Средняя продолжительность жизни низкоракowych мышей была в 1.7 раз больше, чем у трансгенных животных ($p < 0.001$) (табл. 12.9).

В целом проведенный анализ показал, что мыши FVB/N с инкорпорированным геном HER-2 представляют собой удобную модель для изучения механизмов РМЖ и его связи со старением. Наши эксперименты показали роль онкогена HER-2/*neu* в развитии рака молочной железы, выявили особенности динамики появления опухолей, их морфологии, метастазирования, а также неопухоловой патологии, связанной с инкорпорированным онкогеном. Отмечены изменения некоторых показателей гомеостаза и биологического возраста, свидетельствующие об ускорении процессов старения в организме трансгенных мышей. Выживаемость мышей FVB/N дикого типа в возрасте 24 месяцев достигает 62 %, а частота спонтанных опухолей составляет 66 % (Mahler et al., 1996). У этих мышей спонтанно развиваются аденомы гипофиза, аденомы легких, опухоли яичников, аденомы гарднеровой железы, лимфомы, гистиоцитарные саркомы и феохромоцитомы, но не было выявлено случаев возникновения аденокарцином молочной железы. Важно отметить, что снижение экспрессии *p66^{sch}* может быть существенно для развития рака молочной железы, экспрессирующей HER-2/*neu* (Steven-son, Frackelton, 1998).

12.4.22. Мутантные мыши с дефицитом зародышевых клеток

У гомозиготных самок с мутацией *gcd*, приводящей к дефициту герминативных клеток, наблюдается преждевременное репродуктивное старение из-за гибели зародышевых клеток, которая возникает в эмбриональном развитии (Duncan, Chada, 1993). Яичники молодых мышей *gcd/gcd* были атрофированы, содержали больше стромальных клеток в соединительнотканном матриксе. В возрасте одного года у 56 % гомозигот выявлялись тубулярно-стромальные аденомы яичников, в то время как опухоли яичников не развивались у мышей дикого типа и однопаметных гетерозиготов.

12.4.23. Мыши с ускоренным старением репродуктивной системы

Интересной моделью для изучения механизмов возрастного выключения репродуктивной функции оказались мутантные мыши FORKO, у которых был полностью или частично нокаутирован ген рецептора ФСГ (*FSH-R*) (Danilovich et al., 2004). У самцов FORKO наблюдали снижение фертильности, сопровождавшееся уменьшением функции гонад, дисфункцией сперматогенеза и пониженной секрецией андрогенов. У самок мышей FORKO развивалась стерильность и ановуляция. В атрофичных яичниках отсутствовали желтые тела, наблюдалась гиперплазия тека-ткани, они были неспособны секретировать эстрадиол, несмотря на достаточную продукцию тестостерона, или отвечать на введения экзогенного ФСГ. У самок FORKO^{-/-} имели место нарушения липидного обмена, избыток веса (ожирение), остеопороз и повышенная частота развития опухолей яичников и матки. Авторы подчеркивают, что характер нарушений в регуляции системы гипоталамус—гипофиз—яичники у мышей FORKO^{-/-} свидетельствует о повреждении механизма обратной связи в этом гомеостате. Морфологические исследования выявили проявления нейродегенеративных процессов в мозге, в частности в коре и гиппокампе, сопровождавшихся гипертрофией клеток глии и нарушениями поведенческих реакций.

В возрасте старше 12 месяцев более 92 % мышей FORKO имели различную патологию яичников — кисты или новообразования из клеток Лейди-га—Сертоли. В матках старых рожавших животных FORKO^{+/-} отмечали, как правило, односторонние разрастания трофобластической и децидуальной ткани и избыточный ангиогенез, сопровождавшийся тромбозом (Danilovich et al., 2004).

Интересно, что частично нокаутированные FORKO^{+/-} (*FSH-R*^{+/-}) мыши-самки гораздо больше соответствовали «менопаузальному» паттерну, чем мыши с полностью выключенным геном рецептора ФСГ. У них наблюдается снижение числа плодов в помете, увеличен интервал между спариванием и концепцией. После 6—8 родов мыши *FSH-R*^{+/-} становятся бесплодными, в возрасте 7 месяцев у них нарушается овуляторный цикл и к 12-му месяцу жизни все они ацикличны. У мышей старше 7 месяцев наблюдается ожирение и другие признаки метаболического синдрома. В яичниках таких мышей быстро наступает возрастное истощение числа овоцитов. В возрасте 10—15 месяцев у *FSH-R*^{+/-} мышей часто развиваются опухоли яичников и матки (Danilovich, Ram Sairam, 2006). Авторы полагают, что у этих мышей именно ускоренная потеря числа овоцитов яичниками является ведущим фактором возрастного выключения репродуктивной функции, что отличает их от крыс, у которых первичными факторами этого процесса являются изменения в гипоталамусе (см. главу 7).

Получены мыши с нокаутным геном рецептора к диоксину/арил углеводородам (AhR), который является лиганд-активированным транскрипционным фактором, активация которого, как предполагают, защищает гипоталамические и овариальные механизмы старения репродуктивной функции.

Мыши AhRKO характеризуются сниженной способностью к репродукции, повышенной эмбриональной смертностью потомства, склонностью к недонашиваемости беременности, увеличенным уровнем ФСГ и ЛГ в сыворотке крови, сниженной продукцией эстрогенов, вызванной уменьшенным числом антральных фолликулов в яичниках, а также высокой частотой развития опухолей матки в возрасте 6—13 месяцев (Danilovich, Ram Sairam, 2006).

12.4.24. Мутации генов циркадианных ритмов

М. W. Hurd и М. R. Ralph (1998) исследовали роль циркадианного ритма в старении организма на золотистых хомячках *Mesocricetus auratus* с мутацией ритмоводителя *tau*. Авторы получили 3 группы хомячков: имеющих дикий тип (+/+), гомозиготов *tau⁻/tau⁻* и гетерозиготов *tau⁻/+*, а затем их гибриды. Предварительные трехлетние наблюдения показали, что гетерозиготы *tau⁻/+* имели на 20 % меньшую продолжительность жизни, чем гомозиготы. Продолжительность жизни мутантных гетерозиготов *tau⁻/+*, содержащихся при режиме 14 часов — свет, 10 часов — темнота, была почти на 7 месяцев короче, чем в группах гомозиготов +/+ или *tau⁻/tau⁻* ($p < 0.05$), однако средняя продолжительность жизни обеих гомозиготных групп была практически одинаковой. При круглосуточном содержании хомячков в условиях постоянного слабого освещения (20—40 лк) с 10-недельного возраста средняя продолжительность жизни гетерозиготов и гомозиготов была одинаковой и колебалась от 15 до 18 месяцев. Для изучения причин влияния циркадианного ритма на продолжительность жизни авторы имплантировали в головной мозг старых хомячков супрахиазматические ядра от плодов хомячков различного генотипа. Было установлено, что хомячки с прижившимися имплантатами жили в среднем на 4 месяца дольше, чем интактные или ложнооперированные контрольные животные. Авторы полагают, что результаты их экспериментов свидетельствуют о том, что нарушения циркадианного ритма сокращают продолжительность жизни животных, тогда как их восстановление с помощью имплантации фетального супрахиазматического ядра (спонтанного осциллятора) увеличивает ее почти на 20 %. Таким же эффектом, по мнению авторов, будут обладать любые воздействия, направленные на нормализацию циркадианного ритма. Интересно, что разрушение осциллятора (супрахиазматического ядра) приводит к сокращению продолжительности жизни животных (DeCoursey, Krulas, 1998).

У мышей с мутацией в гене *Period2* (*mPer2^{m/m}*), регулирующем циркадианный ритм, наблюдалось увеличение частоты развития новообразований и повышенная чувствительность к γ -радиации, что проявлялось преждевременным поседением, высокой частотой опухолей и снижением апоптоза тимоцитов по сравнению с мышами дикого типа (Fu et al., 2002). Было также показано, что эти *mPer2^{m/m}* мыши являются более склонными к спонтанному развитию опухолей по сравнению с контрольными животными. Увеличение частоты возникновения лимфом и смертности было приписано час-

точно активному *c-Myc* гену и частично разрегулированному клеточному гену цикла в результате разрушения часов (Fu et al., 2002). У *Cry1^{-/-}Cry2^{-/-}* мышей, в отличие от *Per2* мутантных мышей, γ -облучение не влияло на смертность особей и частоту возникновения лимфом по сравнению с облученными контрольными мышами дикого типа (Gauger, Sancar, 2005). Фибробласты мутантных *Cry1^{-/-}Cry2^{-/-}* мышей не отличались от фибробластов контрольных мышей дикого типа по чувствительности ДНК к действию ионизирующей радиации и УФ-облучения. Авторы предполагают, что разрушение циркадианных часов само по себе не влияет на ДНК млекопитающих, не вызывает повреждения ДНК и не предрасполагает *Cry1^{-/-}Cry2^{-/-}* мышей к развитию спонтанных раковых опухолей или опухолей, индуцированных радиацией (Gauger, Sancar, 2005). Очевидно, что нет большого противоречия между результатами этих двух исследований. *Period (Per1-3)* гены кодируют индивидуальные PAS-протеины, отвечающие за эту функцию в ядре (Reppert, 2002). Анализ ритмов на уровне мРНК в индивидуальных часовых генах показывает, что только увеличение в *mPer1* уровня мРНК временно связывает регулируемую секрецию норадреналина в симпатических нервах, иннервирующих пинеальную железу, и *mPer1* является единственным часовым геном, который индуцируется цАМФ и таким образом играет центральную роль в часовом механизме шишковидной железы мыши (Karolczak et al., 2004). Различия в комбинации часовых генов в шишковидной железе и СХЯ гипоталамуса могут привести к некоторым изменениям в эффектах клеточного цикла деления и апоптоза. При выключении сразу двух часовых генов, *Per1^{-/-}* и *Cry2^{-/-}*, наблюдали возрастное нарушение циркадианных ритмов двигательной активности и экспрессии генов циркадианных ритмов в СХЯ в ответ на световой сигнал.

Обращает на себя внимание тот факт, что у гомозиготных мутантных *Clock* мышей обнаруживается гиперфагия, тучность, метаболический синдром, проявляющийся гиперлипидемией, гиперлептинемией, печеночным стеатозом, гипергликемией и гиперинсулинемией (Turek et al., 2005). Мутантные самки *Clock* имели длинные нерегулярные эстральные циклы, низкий уровень лютеинизирующего гормона в фазу проэструса и пониженную фертильность (Miller et al., 2004). Было также установлено, что мутации *Clock* гена существенно угнетают клеточный рост и пролиферацию, регулируя экспрессию многих генов клеточного цикла (Miller et al., 2007). Имеются исследования, что *Clock/Bmal1* часовые гены непосредственно связаны с циркадианной экспрессией пероксикам-пролиферативно-активирующего рецептора (PPAR), отвечающего за элементарно-контролирующие целевые гены, которые вовлечены в метаболизм липидов и окислительный стресс (Inoue et al., 2005). Делеция генов *Bmal1* и *Clock* нарушает дневной ритм глюкозы и триглицеридов и подавляет глюконеогенез (Rudic et al., 2004). У мышей с нокаутированным геном *Bmal1* наблюдается укорочение продолжительности жизни, сопровождающееся развитием некоторых симптомов ускоренного старения, включая саркопению, катаракту, уменьшение подкожного жира, сморщивание внутренних органов и др. Раннему старе-

нию соответствовало и увеличение уровня АФК во многих тканях мышей *Bmal1*^{-/-} (Kondratov et al., 2006). У мышей *Bmal1*^{-/-} также было отмечено нарушение циркадианных ритмов, кальцификация волокон, уменьшение двигательной активности и веса тела, что сопровождалось более быстрой гибелью животных (McDearmon et al., 2006). Интересно, что если *Bmal1*^{-/-} мышам интродуцировали бактериальный клон с геном *Bmal1* и его промотором, то наблюдалось восстановление экспрессии этого гена в СХЯ и других тканях, восстановление физиологических параметров и выживаемости до уровня мышей дикого типа (McDearmon et al., 2006). Трансплантация эмбриональной ткани СХЯ от мышей дикого типа в гипоталамус мутантных по гену *Clock* или *mCry1/mCry2* нокаутных мышей восстанавливало у них свободнотекущие поведенческие ритмы (Sujino et al., 2003).

С другой стороны, хорошая экспрессия часовых генов *mPer1*, *mPer2*, *mClock* и *mCry1* рассматривается как фактор, определяющий долголетие у мышей, несущих ген α -*MUPA* (Froy et al., 2006; см. ниже).

12.5. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ, ЗАМЕДЛЯЮЩИЕ СТАРЕНИЕ У МЫШЕЙ

Чему бы жизнь нас ни учила,
Но сердце верит в чудеса...

Федор Тютчев

12.5.1. Карликовые мыши

Одна из интересных моделей для изучения старения — карликовые мыши Эймса (Mattison, 2000; Bartke et al., 2001). Они являются гомозиготными аутосомально-рецессивными мутантами, несущими единичные точечные мутации в *Prophet pit-1* гене. Карликовые мыши Эймса живут на 50—65 % дольше (самцы и самки соответственно), чем мыши «дикого» типа (Brown-Borg, Rakoczy, 2000). Эта модель — один из первых примеров способности единичного гена значительно продлевать жизнь у млекопитающих. Аутосомальные рецессивные мутации ведут к гипопитуитаризму, проявляющемуся в снижении синтеза и секреции гормона роста (ГР), пролактина и тиреостимулирующего гормона (ТСГ). У этих мышей снижен уровень инсулинподобного фактора роста 1 (IGF-1) и инсулина в крови, повышена чувствительность к инсулину и понижена температура тела (Mattison, 2000; Bartke et al., 2001). Как самцы, так и самки карликовых мышей бесплодны, у них выражена иммунодепрессия (Mattison, 2000). Показано, что у этих мышей в печени снижен уровень глутатиона и аскорбиновой кислоты и увеличена активность каталазы и супероксиддисмутазы по сравнению с контролем, что проявляется большей устойчивостью к окислительному стрессу (Brown-Borg, Rakoczy, 2000; Mattison, 2000; Bartke, Turyn,

2001). Показано, что у этих мышей снижен уровень окислительного повреждения ДНК и белка в печени, однако не наблюдалось изменений в уровне ПОЛ (Brown-Borg et al., 2002). Частота возникновения спонтанных опухолей у карликовых и нормальных мышей одинакова (Mattison, 2000). Однако карликовые живут значительно дольше, чем нормальные, и возможно, что опухоли развиваются у них позднее.

Карликовые мыши Снелл (Snell), у которых имеется мутация в гене *Pit-1* (гипофизарно-специфичный транскрипционный фактор 1), регулируемом геном *Prop-1*, также живут много дольше, чем нормальные мыши, что связывают с дефицитом у них продукции гормона роста (Flurkey et al., 2001). Дефицит гормона роста у карликовых мышей Снелл приводит к снижению секреции инсулина и IGF-1 и снижению передачи сигнала, опосредованного генами рецептора инсулина $\text{InR}\beta$ RS-1 или IRS-2 и P13K, вовлеченными в контроль продолжительности жизни (Hsieh et al., 2002, 2002a). Авторы полагают, что мутация *Pit-1* приводит к такому состоянию физиологического гомеостаза, которое благоприятствует долголетию.

У гомозиготных мышей с выключенным геном рецептора гормона роста ($\text{GHR}^{-/-}$) наблюдается некоторое замедление роста, пропорциональная карликовость, уменьшение длины костей и содержания костных минералов, отсутствие рецептора гормона роста и ГР-связывающего белка, значительное уменьшение содержания в крови IGF-1 и связывающего его белка-3 и увеличение в сыворотке крови концентрации ГР. Они живут значительно дольше, чем гетерозиготные ($\text{GHR}^{+/-}$) животные или мыши дикого типа ($\text{GHR}^{+/+}$) (Coschigano et al., 2000; Tatar et al., 2003). Сравнительные характеристики линий карликовых мышей приведены в табл. 12.11.

Интересно, что ограничение калорийности питания на 30 % не увеличивало медиану, среднюю и максимальную продолжительность жизни мышей GHRKO с нокаутированным геном рецептора гормона роста (Bonkowski et al., 2006). У мышей GHRKO были обнаружены крайне сниженные уровни как инсулина, так и IGF-1, и при питании без ограничений у них отмечались гораздо меньшие размеры и увеличение продолжительности жизни по сравнению с мышами дикого типа. GHRKO мыши имели повышенную чувствительность к инсулину по сравнению с диким типом, но эта разница в чувствительности не была увеличена с помощью ограниченной диеты. Предыдущие работы показали, что такая диета увеличивает продолжительность жизни у карликовых мышей Эймса, как и у мышей GHRKO, имеющих пониженную GH/IGF-1 активность, но вдобавок имеющих пониженную функцию щитовидной железы и гипопролактинемия, что свидетельствует о том, что один или оба этих гормона играют независимую роль в эффекте калорийно ограниченной диеты (Bartke et al., 2001). Обнаружение факта, что мыши GHRKO не отвечают замедленным старением на ограничение калорийности диеты, свидетельствует о том, что система передачи сигнала гормон роста—IGF-1, по-видимому, является ключевым звеном в регуляции влияния такой диеты на продолжительность жизни лабораторных грызунов (Austad, 2007).

Таблица 12.11

**Характеристика долгоживущих мутантных мышей
(Bartke et al., 2001, с дополнениями)**

Параметры	Карликовые мыши Snell	Карликовые мыши Ames	Мыши с выключен- ным геном рецептора гормона роста
Первое описание линии, год	1929	1961	1997
Мутация	Спонтанная в локу- се <i>Pit-1</i>	Спонтанная в локу- се <i>Prop-1</i>	Направленный раз- рыв в гене <i>GH-R/GHBP</i>
Локализация на хромосоме	11 хромосома	11 хромосома	15 хромосома
Природа мутации	Утрата функции	Утрата функции	Утрата функции
Характер наследования	Рецессивный	Рецессивный	Рецессивный
Фертильность	Все самки и большинство самцов сте- рильны		Фертильность сни- жена
Первичные эффекты	Отсутствие в аденогипофизе клеток, продуцирующих ГР, пролактин и TSH		Отсутствие рецепто- ров ГР и ГР-свя- зывающего бел- ка
Основные фенотипические черты	Карликовость	Карликовость	Карликовость
Температура тела	Снижена	Снижена	Незначительно снижена
Продолжительность жизни	+42 %	+50—65 %	+38—55 %
Половое созревание	Замедлено	Замедлено	Замедлено
Сперматогенез	Редуцирован	Редуцирован	Редуцирован
Эстральный цикл и овуля- ция	Спорадичный	Спорадичный	Нерегулярный
Беременность	Отсутствует	Отсутствует	Замедлена
Частота опухолей	Не изменена	Не изменена	?
Латентный период опухолей	Увеличен	Увеличен	?
Уровень гормонов в плазме крови			
Гормон роста	Отсутствует	Отсутствует	Повышен
IGF-1	Снижен	Снижен	Снижен
Тиреоидные гормоны	Снижен	Снижен	Снижен
Кортикостероиды	Нормальный	Увеличен у самцов	Увеличен у самцов
Инсулин	Снижен	Снижен	Снижен
Глюкоза	Снижен	Снижен	Снижен или нор- мальный
Чувствительность к инсули- ну	?	Повышена	Повышена
Пролактин	Отсутствует	Отсутствует	Повышен у самцов
Тиреотропный гормон	Снижен	Снижен	Снижен у самцов
Лютеинизирующий гормон	Снижен или нор- мальный	Снижен или нор- мальный	Нормальный
Тестостерон (у самцов)	Снижен	Снижен	Снижен или нор- мальный

Это открытие также поднимает вопрос о важности полученных на мышах данных по ограниченной калорийно диете и о продлевающих жизнь эффектах снижения активности системы гормон роста—IGF-1. Люди с неработающими рецепторами к гормону роста, с синдромом, известным как карликовый синдром Ларона (Laron, 2004), могут жить более 70 лет, но нет свидетельств о том, что эти индивидуумы жили так же долго или дольше, чем современники, более того, имеются данные о повышенной при этом детской смертности. Это еще один из тех случаев, когда данные по мышам и людям расходятся, и требуются дополнительные исследования для устранения противоречий между имеющимися фактами (Austad, 2007).

12.5.2. Модификации гена гормона роста

Мыши, гомозиготные по мутации «little» (lit/lit), имеют изолированный дефицит гормона роста, обусловленный потерей функции гена, кодирующего рецептор гормона роста высвобождающего гормона (GHRH). У этих мышей замедлена скорость роста и несколько уменьшены размеры тела. Однако в отличие от карликовых мышей по неизвестной причине они продолжают медленно расти в зрелом возрасте, и в целом различие в весе тела между ними и их сиблингами дикого типа становятся незначительными (Bartke et al., 2001). Мыши lit/lit живут существенно дольше нормальных мышей, если их содержать на низкожировой диете для предотвращения ожирения.

У крыс ген ГР был подавлен антисмысловым трансгеном ГР (Shimokawa et al., 2002). Самцы крыс, гомозиготные по трансгену (tg/tg), имели сниженное количество ГР-продуцирующих клеток в гипофизе, сниженный уровень IGF-1 в плазме крови и карликовый фенотип, тогда как у гетерозиготных крыс (tg/–) фенотип, так же как и такие показатели, как уровень IGF-1 в плазме, потребление корма и вес тела, были промежуточными между соответствующими показателями у контрольных (–/–) и гомозиготных (tg/tg) крыс. Средняя продолжительность жизни tg/tg крыс была на 5–10 % короче, чем у крыс дикого типа, тогда как гетерозиготы tg/– жили на 7–10 % дольше контроля. Патоморфологическое исследование показало, что у гомозиготов tg/tg новообразования развивались раньше и вызывали раннюю гибель животных, тогда как у гетерозиготов tg/– наблюдалось уменьшение частоты неопухолевых заболеваний и увеличение продолжительности жизни. Иммунологический анализ показал уменьшение популяции и снижение активности естественных киллеров в селезенке tg/tg крыс (Shimokawa et al., 2002). Эти наблюдения согласуются со сведениями об увеличении средней и максимальной продолжительности жизни самцов мышей в возрасте 1 или 9 месяцев (Powers et al., 2006). Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что для увеличения продолжительности жизни необходим определенный оптимальный уровень функциональной активности оси гормон роста—IGF-1.

12.5.3. Модификации гена инсулинподобного фактора роста-1 (IGF-1)

Подтверждением наблюдениям, описанным в предыдущем разделе, могут служить результаты опыта с выключением гена рецептора IGF-1 у мышей. Гомозиготы (*Igf1r^{-/-}*) умирали при рождении. Однако у самок гетерозиготных мышей с частично нокаутированным геном рецептора IGF-1 (*Igf1r^{+/-}*) наблюдали увеличение средней продолжительности жизни на 33 % по сравнению с самками дикого типа ($p < 0.001$), тогда как у самцов — лишь на 16 %. У этих мышей не наблюдалось карликовости; основной обмен, температура тела, потребление корма, физическая активность и фертильность у них не отличались от контроля. Также не отличалась от контроля и частота развития спонтанных опухолей. В то же время *Igf1r^{+/-}* мыши отличались большей устойчивостью к оксидативному стрессу, чем контроль дикого типа (*Igf1r^{+/+}*) (Holzenberger et al., 2003). У мутантных мышей Crelox с частично нокаутированным геном *Igf1r* в центральной нервной системе отмечено снижение чувствительности к IGF-1 в ЦНС, значительное увеличение продолжительности жизни и снижение смертности (Holzenberger et al., 2004).

Существенное увеличение продолжительности жизни было выявлено у мышей FIRKO с нокаутированным геном инсулинового рецептора в жировой ткани (Blucher et al., 2003). У этих мышей было снижено содержание жира в теле, у них не развивалось с возрастом ожирения, была нарушена толерантность к глюкозе, однако количество потребляемого ими корма не отличалось от такового у мышей дикого типа. Эти наблюдения позволяют предполагать увеличение основного обмена у мышей FIRKO. Возможно, что уменьшение массы жира в теле сопровождается снижением образования свободных радикалов. Средняя и максимальная продолжительность жизни увеличивалась в равной мере (на 18 %) у самцов и самок. Авторы отметили, что увеличение продолжительности жизни у этих мышей было связано со сдвигом на более позднее время периода возрастного увеличения смертности. Интересно, что имеется очевидный параллелизм в фенотипических характеристиках мышей FIRKO и столетних людей (табл. 12.12) (Klotting, Bluher, 2005). В последующих исследованиях было подтверждено, что у FIRKO мышей имеет место высокий уровень экспрессии митохондриальных генов, вовлеченных в гликолиз, цикл трикарбоновых кислот, β -окисление и окислительное фосфорилирование, что коррелирует с увеличением активности цитохрома *c* и IV субъединицы цитохром *c* оксидазы, увеличением активности цитрат синтазы, а также увеличением экспрессии γ ко-активатора 1α рецептора пролифератора пероксисом (Katic et al., 2007).

У мышей линии Idaho (Id), имевших среднюю продолжительность жизни, на 24 % большую, чем у генетически гетерогенной линии мышей DC, был меньше вес тела, уровень IGF-1, лептина и гликозилированного гемоглобина по сравнению с соответствующими показателями у мышей DC (Miller et al., 2002).

Таблица 12.12

**Показатели жирового обмена у мышей FIRKO
и лиц в возрасте 100 лет и старше
(Kloting, Blüher, 2005, с изменениями)**

Показатели	Мыши FIRKO	Столетние
Индекс массы тела	↓	↓
Содержание жира в теле	↓	↓
Чувствительность к инсулину	↑	↓
Уровень в плазме:		
инсулин	↓	↓
триглицериды	→	
LDL холестерин	Н. О.	↓
HDL холестерин	Н. О.	↑
свободные жирные кислоты	→	↓
лептин	↑	↑ (→)
IGF-1	→	↓

Примечание. ↑ — увеличение по сравнению с молодым возрастом; ↓ — уменьшение по сравнению с молодым возрастом; → — отсутствие различий; Н. О. — не определяли.

У мышей с нокаутированным геном рецептора инсулина (*Irs2*^{-/-}) наблюдалась задержка роста головного мозга и развитие фатального диабета, тогда как при выключении только одного аллеля этого гена (*Irs2*^{+/-}) у мышей в возрасте 2 месяцев имел место нормальный метаболический фенотип, а в возрасте 22 месяцев был некоторый избыток веса. Несмотря на одинаковое с мышами дикого типа потребление корма, они были чувствительнее к инсулину, поскольку уровень инсулина и глюкозы натощак у них был ниже (Taguchi et al., 2007). Средняя продолжительность жизни мышей *Irs2*^{+/-} была на 17 % больше, чем в контроле, увеличивалась и максимальная продолжительность жизни подопытных мышей. Важно отметить, что продолжительность жизни увеличивалась также, если нокаутировали *Irs2* только в головном мозге мышей. При этом мыши были резистентны к инсулину, у них наблюдалась гиперинсулинемия и сниженная толерантность к глюкозе. Причины этого противоречия неизвестны. Тем не менее результаты этой работы свидетельствуют о том, что головной мозг (прежде всего гипоталамус) является местом, где уменьшение сигналов системы IGF-1—инсулин реализует свое влияние на продолжительность жизни млекопитающих так же, как это наблюдается у нематод и плодовых мушек.

Как обсуждалось в главе 7, компенсаторная гиперинсулинемия развивается для поддержания углеводного гомеостаза, предотвращая развитие угрожающего жизни диабета 2-го типа. Однако увеличение циркулирующего инсулина может оказывать негативное влияние на головной мозг, приводя к укорочению продолжительности жизни. Прямое ослабление передачи сигнала инсулина на его рецепторы в мозге, как это показано в работе А. Та-

guchi и соавт. (2007), позволяет мозгу старых животных избегать неблагоприятного эффекта гиперинсулинемии, приводя к избытку веса тела и увеличению продолжительности жизни. Как полагают авторы, умеренные физические упражнения, ограничение калорийности питания и снижение веса, т. е. воздействия, снижающие уровень циркулирующего инсулина, могут увеличивать продолжительность жизни, ослабляя действие инсулина в головном мозге.

Нокаут гена, кодирующего белок, ассоциированный с беременностью (PAPP-A), особой металлопротеиназы, функция которой вне беременности заключается в деградации IGF-1-связывающего белка и повышении биодоступности IGF-1 без увеличения его экспрессии, приводил к увеличению средней и максимальной продолжительности жизни на 30—40 % (Conover, Bale, 2007). При этом не отмечалось снижения потребления корма или каких-либо нарушений в эндокринной системе. Более того, у PAPP-A-нокаутных мышей была существенно снижена частота развития спонтанных опухолей.

12.5.4. Мыши C/EBP с генетически обусловленным снижением липогенеза

С целью выяснения роли жировой ткани в долголетьи и влияния диеты на продолжительность жизни были получены генетически модифицированные мыши, у которых ген C/EBP α , участвующий в регуляции липогенеза, был заменен на ген C/EBP β , что приводило к предотвращению накопления жира в белой жировой ткани (Chiu et al., 2004). Оказалось, что мыши с двумя аллелями C/EBP β (мыши β/β) жили на 5.2 месяца дольше, чем мыши-гетерозиготы с аллелями α/β (28.9 и 23.7 месяца соответственно). Хотя мыши β/β потребляли больше корма, их локомоторная активность была одинакова с контролем, но температура тела была на 0.3—0.5 °C выше. Гомозиготы потребляли больше кислорода и продуцировали больше углекислого газа, чем гетерозиготы, что свидетельствовало о том, что мыши β/β тратили больше энергии, чем мыши α/β . В жировой ткани мутантных мышей были обнаружены более метаболически активные, термогенные митохондрии, обеспечивающие сгорание энергии. Сведения о частоте ассоциированной с возрастом патологии у этих мышей отсутствуют.

12.5.5. Мыши с нокаутированным геном p21

В работе A. R. Choudhury и соавт. (2007) неожиданно было показано, что делеция белка p21, являющегося эффектором супрессорного белка p53, приводит к увеличению продолжительности жизни и потере стволовыми клетками функции у мышей с дисфункцией теломер, но при этом не наблюдается увеличения хромосомной нестабильности и частоты развития опухолей.

Убедительные доказательства, полученные на различных системах, позволяют предположить, что дисфункция теломер является критическим, подавляющим опухоли, механизмом у человека (Maser, DePinho, 2002). В отсутствие теломеразной активности постоянная пролиферация приводит к укорочению теломер и дисфункции, которая в свою очередь вызывает репликативное старение. В большинстве опухолей человека проблема укорочения теломер решается реактивацией теломеразной активности. Накапливаются данные о том, что дисфункция теломер также участвует в старении. Например, у генетически модифицированных мышей с укороченными теломерами имеет место ускоренное старение (Rudolph et al., 1999). Доказательства дисфункции теломер были получены в коже приматов во время физиологического старения (Herbig et al., 2006). У людей с мутациями, которые нарушают теломеразный РНК-белковый голоферментный комплекс, развивается преждевременная недостаточность костного мозга и укорачивается продолжительность жизни (Yamaguchi et al., 2005). Эта двойная роль в предотвращении рака и старения делает обусловленное теломеразой репликативное старение важнейшим компонентом гипотезы «старение—рак» (Bell, Sharpless, 2007).

Опухолевый супрессор p53 является главным детерминантом ответа организма на дисфункцию теломер. Было показано, что теломерная дисфункция в манере, свойственной двойным разрывам нитей ДНК, совместно с активацией p53 приводит либо к старению, либо к апоптозу (Maser, DePinho, 2002). В соответствии с этой моделью при дефиците p53 не развиваются многие фенотипические последствия теломерной дисфункции, такие как нарушение фертильности и апоптоз герминативных клеток у мышей с патологически укороченными теломерами (Chin et al., 1999). Несмотря на впечатляющий фенотипический эффект дисфункции теломер, животные с короткой теломерой, у которых также отсутствует p53, не живут дольше, чем животные с короткими теломерами и интактным p53. Напротив, такие p53-дефицитные мыши с укороченными теломерами очень подвержены развитию опухолей, что позволяет рассматривать развитие либо старения, либо рака как результат теломерной дисфункции, зависящей от p53 функции.

Исходя из этих данных, Choudhury с соавт. (2007) исследовал влияние дефицита p21 у мышей с дисфункцией теломер. p21 является ингибитором циклин-зависимых киназ, которые транскрипционно активируют p53 для индукции остановки клеточного цикла. Хотя способность белка p53 индуцировать клеточное старение кажется критически важной для его опухолевосупрессорной активности, имеется достаточно аргументов в пользу предположения, что p21 не является критическим эффектором супрессорного действия p53 на опухоли. Например, немногие, если вообще какие-либо генетические повреждения специфически и воспроизводимо происходят именно в p21 в злокачественных опухолях человека, тогда как мыши с наследуемым дефицитом p21 только в весьма умеренной степени подвержены развитию опухолей. Кроме того, сообщалось (Wang et al., 1997), что насле-

двумя недостаточность p21 увеличивает чувствительность к ионизирующей радиации, но замедляет начало рака. В соответствии с этой работой Choudhury и соавт. (2007) показали, что в противоположность дефициту p53 инактивация p21 у животных с дисфункцией теломер существенно увеличивает продолжительность жизни. Вместе взятые, эти результаты позволяют предполагать, что принципиальная роль p21 состоит не в супрессии опухолей, а скорее в эволюционно старейшей задаче p53: опосредование клеточного ответа на повреждение ДНК и других тканей. К удивлению, эта активность p53 через p21, кажется, промотирует старение в ответ на постоянный сигнал, который происходит от дисфункции теломер.

12.5.6. Мыши с нокаутированным геном *p66^{shc}*

Адапторный ген, кодирующий белок *p66^{shc}*, фосфорилируется по тирозину в ответ на активацию рецепторов фактора роста и образует стабильные комплексы с Grb2-адапторным белком для *ras*-зависимого SOS-фактора. Тем не менее он не влияет на активность митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и подавляет активацию промотора *c-fos*. Белок *p66^{shc}* представляет собой вариант соединенных белков *p52^{shc}* и *p46^{shc}* и является цитоплазматическим сигнальным трансдуктором в процессе передачи митогенных сигналов от активированных рецепторов к *Ras*. Направленная мутация гена *p66^{shc}* у мышей привела к развитию устойчивости к вызванному паракватом окислительному стрессу, индуцирующему продукцию анионов супероксида, и увеличению продолжительности жизни животных на 30 % (Migliaccio et al., 1999). У *p66^{shc}-/-* мышей выявлено снижение системного и тканевого окислительного стресса, атерогенеза и апоптоза в эндотелии аорты (Napoli et al., 2003). Средняя продолжительность жизни гомозиготных по *p66^{shc}-/-* мышей составила 973 ± 37.3 дня, тогда как у мышей дикого типа 761 ± 19.0 дней (+28%) и у гетерозиготных мышей *p66^{shc}+/-* 815 ± 37.5 дня (+19%). После достижения возраста 28 месяцев, когда все 14 животных дикого типа умерли, 3 из 8 гетерозиготных (37%) и 11 из 15 гомозиготных мышей (73%) продолжали жить. Не было обнаружено статистически достоверных различий по массе тела и потреблению корма между нокаутными и животными дикого типа. У мышей *p66^{shc}-/-* не было явных аномалий. Спонтанные опухоли были обнаружены у 4 из 134 мышей *p66^{shc}-/-* в течение первого года жизни (2.9%), тогда как в контрольной группе мышей дикого типа, состоявшей из 211 животных, они были выявлены в 7 случаях (3.3%) (Trinei et al., 2002). Более того, авторы сообщили, что не было выявлено различий в чувствительности *p66^{shc}-/-* и контрольных мышей к канцерогенному действию комбинации ДМБА и ТФА. Было также показано, что у мышей *p66^{shc}-/-* снижен уровень окислительных повреждений как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК в легких, печени, селезенке, коже, почках и скелетных мышцах, но не в мозге или сердце, что соответствовало органическим различиям в экспрессии этого гена (Trinei et al., 2002).

Предполагается, что $p66^{shc}$ вовлечен в фенотоз, т. е. запрограммированную гибель организма, обусловленную массовым апоптозом в жизненно важных органах в результате воздействия активных форм кислорода (Skulachev, 2000). Полагают, что активные формы кислорода вызывают окисление фосфотидил-серина внутреннего слоя клеточной плазматической мембраны и приводят к появлению этого фосфолипида на наружном слое мембраны, что распознается специальным рецептором и вызывает фосфорилирование серинового остатка $p66^{shc}$. Фосфорилированный по серину $p66^{shc}$ блокирует митоз и запускает апоптоз. Массовый апоптоз приводит к фенотозу и, следовательно, к сокращению продолжительности жизни организма. Представляется весьма важным то обстоятельство, что $p53$ вовлечен в реализацию влияния АФК на $p66^{shc}$ и, напротив, стимулирует продукцию АФК при реализации фенотоза (Skulachev, 2002).

Недавно были получены новые экспериментальные подтверждения ключевой роли митохондрий в сигнальных путях, контролирующих долголетие и клеточную смерть. Так, было установлено, что сигнальный белок $p66^{shc}$ участвует в раннем ответе митохондрий мышинных фибробластов на окислительный стресс (H_2O_2), включающий фрагментацию митохондрий и подавление прохождения сигнала Ca^{2+} к митохондриям, с последующим апоптозом (Pinton et al., 2007). Авторы показали, что в этом процессе ключевую роль играет протеинкиназа $C\beta$, активация которой окислительным стрессом в клетке приводит к фосфорилированию $p66^{shc}$ и запускает накопление этого белка в митохондриях после их распознавания пропиллизомеразой $Pin1$. Будучи однажды импортированным, $p66^{shc}$ вызывает нарушения ответа митохондрий на Ca^{2+} и их трехмерную структуру, тем самым индуцируя апоптоз (Pinton et al., 2007; Hajnoczky, Hoek, 2007).

12.5.7. Трансгенные мыши с суперэкспрессией гена O^6 -метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы

Ген репарации ДНК O^6 -метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT) — суицидный акцепторный белок, удаляющий алкильную группу в O^6 позиции гуанина, алкилированную канцерогенными нитрозосоединениями (Pegg, 2000). Было получено несколько линий мышей с избыточной экспрессией гена *MGMT* в мозге (150-кратное увеличение) и печени (25-кратное увеличение) (Walter et al., 1997). Авторы обнаружили, что суперэкспрессия гена *MGMT* в печени приводит к уменьшению частоты развития спонтанных гепатоцеллюлярных карцином у этих мышей по сравнению с диким типом (Walter et al., 1997). Поставлены специальные эксперименты по изучению продолжительности жизни у этих мышей, поскольку есть основания полагать, что увеличение активности фермента MGMT приведет к увеличению продолжительности жизни грызунов и снижению у них частоты развития спонтанных опухолей. Предварительные результаты этих опытов показали, что не наблюдается существенных различий в продолжительности

жизни и частоте развития спонтанных гепатом у трансгенных мышей, несущих этот ген, и мышей дикого типа (Walter et al., 1997). Однако окончательные результаты этого исследования еще не опубликованы.

Недавно другой группой были представлены доказательства увеличения продолжительности жизни и снижения частоты злокачественных новообразований у трансгенных мышей с суперэкспрессией гена *MGMT*, что свидетельствует о защитной роли этого гена в процессе злокачественной трансформации (Qin et al., 2000). Повышенная экспрессия этого гена в тимусе предотвращает индукцию лимфом N-нитрозометилмочевинной (НММ) (Al-lay et al., 1999), тогда как нокаутные *MGMT*^{-/-} мыши более чувствительны к действию НММ и других алкилирующих агентов (Glassner et al., 1999).

12.5.8. Мыши с суперэкспрессией тиоредоксина

Трансгенные мыши, несущие копии гена тиоредоксина человека (TRX), небольшого редокс-активного белка, были сконструированы для изучения роли этого белка при стрессе (Mitsui et al., 2002). Было установлено, что клетки костного мозга TRX-трансгенных мышей более устойчивы к цитотоксическому действию ультрафиолетового облучения. У этих животных увеличивалась средняя и максимальная продолжительность жизни по сравнению с мышами дикого типа. При этом авторы не обнаружили развития какой-либо патологии у трансгенных мышей. У мышей, несущих избыточные копии гена тиоредоксина 1 человека (TRX1), мозг значительно более устойчив к ишемическому повреждению, при этом у них снижен уровень карбонильных групп по сравнению с контролем дикого типа (Yoshida et al., 2006). Предварительные данные показали тенденцию к увеличению продолжительности жизни у TRX1 мышей. Однако число животных под наблюдением было слишком мало для надежных выводов.

12.5.9. Трансгенные мыши с суперэкспрессией гена каталазы

Для выяснения роли H_2O_2 в лимитировании продолжительности жизни млекопитающих были сконструированы мыши с суперэкспрессией каталазы в пероксисомах (PCAT), ядре (NCAT) или митохондриях (MCAT) (Schriener et al., 2005). Активность MCAT была увеличена в сердце, а также в скелетных мышцах и головном мозге трансгенных мышей по сравнению с соответствующими показателями в этих тканях у мышей дикого типа. При этом в сердце трансгенных мышей с дополнительными копиями гена каталазы в митохондриях ее активность превышала в 50 раз уровень у однопометных мышей дикого типа. За животными наблюдали до их естественной смерти.

Средняя продолжительность жизни двух групп мышей PCAT увеличилась на 3—3.5 месяца (10—13 %) по сравнению с таковой у мышей дикого

типа, на 1 и 3 месяца (4 и 11 %) в двух группах мышей NCAT и недостоверно отличалась от контроля. В двух группах мышей MCAT средняя продолжительность жизни увеличилась соответственно на 4.5 месяца (17 %, $p < 0.0001$) и 5.5 месяцев (21 %, $p < 0.0002$). На 4.5 месяца была увеличена и средняя продолжительность жизни 10 % наиболее долгоживущих мышей в обеих группах MCAT мышей. Различия в степени увеличения продолжительности жизни самцов и самок трансгенных мышей не обнаружено. Анализ кривых смертности показал параллельный сдвиг кривой для мышей MCAT по сравнению с контролем, что свидетельствует, по мнению авторов, о замедлении начала старения у мышей с суперэкспрессией каталазы в митохондриях. Подчеркивается, что ни в одной группе трансгенных мышей не наблюдалось снижения веса тела или потребления корма по сравнению с соответствующим контролем. Сравнивали частоту развития патологических процессов у молодых (9—11 месяцев) и старых (20—25 месяцев) мышей MCAT в сравнении с соответствующим контролем. В младшей возрастной группе существенных различий по сравнению с контролем не было выявлено. Однако у старых трансгенных MCAT мышей было несколько меньше случаев лимфомы в селезенке (1 из 21), чем у старых мышей дикого типа (4 случая у 24 животных). Выраженность проявлений кардиомиопатии и атеросклероза была существенно меньше у старых мышей MCAT, чем в контроле. Также меньше у них были выражены проявления катаракты, снижена продукция АФК в сердце и образование 8-ОН-дезоксигуанозина в скелетных мышцах, что свидетельствует о защитном эффекте митохондриальной каталазы. Авторы полагают, что полученные ими результаты свидетельствуют о важной роли митохондриальных АФК, как факторов, лимитирующих продолжительность жизни млекопитающих. Интересно, что при конструировании мышей, гемизиготных по суперэкспрессии каталазы в пероксисомах (PCAT) и гемизиготных по суперэкспрессии SOD1, средняя продолжительность их жизни была увеличена на 18.5 % по сравнению с мышами дикого типа и на 7 % больше, по сравнению с мышами PCAT ($p = 0.036$), но при этом не наблюдалось увеличения максимальной продолжительности жизни (Schriner et al., 2005).

У мышей линии FVB сверхэкспрессия каталазы в сердечной мышце сопровождалась увеличением продолжительности жизни по сравнению с интактным контролем (Wu et al., 2007). В этой работе было показано, что избыточная экспрессия каталазы защищает сердечную мышцу от ассоциированных с возрастом модификаций белка и контрактильных дефектов. Кроме того, было отмечено, что после 15-месячного возраста смертность мышей с избыточной экспрессией каталазы снижалась, что проявлялось в сдвиге вправо кривой выживаемости по сравнению с кривой для мышей дикого типа и увеличении на 5 и 5.5 месяца средней и максимальной продолжительности жизни соответственно. У трансгенных самцов этой линии средняя продолжительность жизни была на 3 месяца увеличена по сравнению с контролем (30 и 27 месяцев соответственно), а у самок — на 6 месяцев (33 и 27 месяцев соответственно) (Ren et al., 2007). Авторы не наблюдали

различий в весе тела, весе и размерах сердца, уровне глюкозы натощак у трансгенных мышей и мышей дикого типа.

У трансгенных мышей Tg(CAT)⁺⁰ и Tg(CAT)^{+/+}, несущих ген каталазы человека, избыточная экспрессия фермента (в 2 и 3—4 раза соответственно) наблюдалась во всех тканях, что сопровождалось увеличением резистентности гепатоцитов и фибробластов к вызывающему клеточную гибель действию перекиси водорода по сравнению с мышами дикого типа, но они были более чувствительны к действию параквата и TNF α (Chen et al., 2004). Фибробласты гомозиготных трансгенных мышей имели сниженную скорость роста *in vitro* и способность к колониеобразованию после γ -облучения по сравнению с мышами дикого типа. Авторы не приводят данных о продолжительности жизни трансгенных мышей с избыточной экспрессией каталазы и задаются вопросом, почему клетки животных, продуцирующих избыток каталазы, более чувствительны к некоторым стрессирующим факторам? Одним из объяснений этого парадокса может быть, по их мнению, то обстоятельство, что избыточная экспрессия каталазы может разрывать сигнальную систему, в которой участвует перекись водорода.

12.5.10. Трансгенные мыши с суперэкспрессией активатора урокиназы плазминогена

Мыши, несущие избыточные копии гена активатора урокиназы плазминогена (линия α -MUPA), характеризуются тем, что потребляют меньше корма (примерно на 20 %) и живут на 20 % дольше мышей дикого типа (Miskin, Masos, 1997). Ген α -MUPA вызывает синтез мРНК в мозге, кодирующий внеклеточный активатор урокиназы плазминогена. У этих мышей снижены вес и размеры тела, понижена температура тела, понижен уровень перекисного окисления липидов, а в старческом возрасте снижен уровень кортикостерона, глюкозы и IGF-1 в плазме крови по сравнению с контролем дикого типа (Miskin et al., 1999, 2005). Наблюдаются и изменения в репродуктивной функции. Так, на 14 % снижается число потомков в пометах и на 10 % снижена частота родов. Таким образом, эти трансгенные мыши как бы моделируют эффект ограничения калорийности питания, отличаясь от него тем, что у этих мышей уровень кортикостероидов снижен, тогда как при ограничении калорийности питания он повышен (см. главу 14). Еще одной особенностью мышей с геном α -MUPA является высокая частота тремора мышц конечностей, заметного при неустойчивом положении тела мышей. Важно отметить, что у трансгенных α -MUPA мышей снижена частота развития спонтанных опухолей (Miskin et al., 2005). При этом у этих мышей наблюдается обычная возрастная инволюция тимуса. Изучение особенностей циркадианных ритмов и экспрессии часовых генов у мышей α -MUPA показало, что их отличает высокая устойчивость циркадианных ритмов, что, как полагают авторы, является важным фактором их долголетия (Froy et al., 2006).

12.5.11. Генетически модифицированные мыши с сенильной потерей веса и приапизмом (Priap 1)

Имеются данные о мышах линии СВAT6/T6, отличающихся исключительным долголетием, сенильным синдромом и приапизмом у самцов (Adams et al., 2001). Старческое снижение веса тела у мышей этой линии начиналось на 71-й неделе жизни, и к 118-й неделе жизни все они имели сниженный вес. Приапизм развивался у самцов с 99-й до 144-й недели жизни. Средняя продолжительность жизни 15 мышей с приапизмом составила 144 ± 9 недель, а максимальная — 162 недели. Мыши этой линии и их гибриды, несущие ген *Priap1*, отличались сниженной частотой развития спонтанных опухолей. Причина влияния этого гена на продолжительность жизни мышей не ясна. Авторы предполагают, что он каким-то образом регулирует взаимоотношения между генами циркадианных ритмов супрахиазматического ядра гипоталамуса и генами, определяющими эффективность репарации ДНК.

12.5.12. Генетически модифицированные мыши с пониженной температурой тела

Методами генной инженерии получили мышей, у которых повышалась температура особых нейронов в преоптической области гипоталамуса, регулирующей температуру тела (Conti et al., 2006). У этих мышей исключительно в гипокретиновых нейронах (Hcr) избыточно экспрессирован ген разобщающего белка 2 (UCP2). Этот белок внутренней мембраны митохондрий разобщает окислительное фосфорилирование и дыхание, перенося ион водорода из межмембранного пространства в матрикс, что приводит к рассеиванию градиента энергии протона в форме тепла. Гипокретины 1 и 2, называемые также орексинами, являются нейропептидами, происходящими из общего предшественника, который участвует в регуляции цикла сон/пробуждение, баланса энергии, потребления корма, функции эндокринной и автономной нервной системы. У трансгенных Hcr-UCP2 мышей наблюдалось снижение температуры тела на $0.3\text{--}0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Животные получали обычную диету, потребляли сравнимое с контролем количество корма, но поскольку они были более двигательны активными, тратили больше энергии на поддержание жизнедеятельности, то весили меньше и жили на 12 % (самцы) и 20 % (самки) дольше своих генетически нормальных собратьев. Следует заметить, что средняя продолжительность жизни самок мышей C57BL/6, с 6-недельного возраста содержавшихся в течение всей последующей жизни в помещении с пониженной температурой воздуха ($7 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$), не отличалась существенно от мышей, содержавшихся при обычной комнатной температуре (Selman et al., 2006).

Интересно, что содержание самцов мутантных дрозофил с мафусаиловым геном (*mth*) при пониженной температуре уменьшало продолжитель-

ность их жизни пропорционально степени ее снижения (с 25 °С до 18 и 4 °С), тогда как у самок лишь повышение температуры до 29 °С увеличивало ее продолжительность (Mockett, Sohal, 2006).

12.6. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ МЫШЕЙ, КЛОНИРОВАННЫХ ИЗ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Успешное клонирование животных открывает новые перспективы для исследований в области перепрограммирования генома, импринтинга, эмбрионального развития, а также клинических приложений для заместительной клеточной, тканевой и органной терапии.

Первая клонированная мышь, названная Cumulina, прожила 2 года и 7 месяцев, что очень долго для мыши с ожидаемой продолжительностью жизни 2 года (Aldhous, 2000). У Кумулины в возрасте 2 лет развилась доброкачественная папиллома кожи. В остальном никакой патологии у нее выявлено не было.

В 2002 г. была опубликована работа о продолжительности жизни 12 мышей, которые были получены путем клонирования незрелых клеток Сертоли (Ogonuki et al., 2002). Контролем служили мыши-самцы одинакового генетического статуса (гибриды F1, C57BL/6×DBA/2; B6D2F1), полученные путем обычного спаривания самца и самок (7 мышей) или инъекцией сперматид (6 мышей). Набор веса тела при половом созревании клонированных мышей не отличался существенно от набора веса контрольных животных. Биохимические параметры исследовались у мышей обеих групп в возрасте 3 и 14 месяцев. Из 16 исследованных показателей только уровень лактатдегидрогеназы и аммония был повышен у клонированных мышей по сравнению с контролем. Клонированные мыши начали погибать в возрасте 311 дней после рождения, и 10 из 12 клонированных мышей умерли до достижения ими 800-дневного возраста. Только одна контрольная мышь, полученная от естественного спаривания, и две мыши, полученные путем инъекции сперматид, умерли до этого срока. Таким образом, скорость старения клонированных мышей была существенно большей, чем мышей дикого типа. Аутопсия была произведена у 6 клонированных мышей. У всех мышей была обнаружена пневмония, у 4 из 6 мышей были выявлены обширные очаги некроза печени, в одном случае был выявлен лейкоз и еще в одном — рак легкого. Исследование иммунологического статуса показало снижение титра продуцируемых антител к введенным *Mycobacterium bovis*, а также уменьшение фагоцитарной активности. Две из 12 клонированных мышей пережили 800-дневный срок. Об их продолжительности жизни и продолжительности жизни мышей контрольных групп не сообщается.

В другой работе мышинные клоны были получены микроинъекцией клеточных ядер от взрослых (8—10-недельных) гибридных мышей B6C2F1

(C57BL/6×C3H/He) в энуклеированные яйцеклетки, полученные от 8—10-недельных мышей B6D2F1 (C57BL/6×DBA/2). Преимплантированные эмбрионы пересаживали псевдобеременным мышам линии CD-1, служившим суррогатными матерями. Одну группу контрольных мышей составили животные, которые были получены с соблюдением всех тех же технологических манипуляций, за исключением пересадки ядер клеток (мыши IVEM), а в другую вошли мыши, размножавшиеся естественным спариванием (Tamashiro et al., 2003). Авторы не нашли никаких различий в развитии и поведении между клонированными и контрольными мышами. Продолжительность жизни 6 клонированных из взрослых клеток мышей B6C2F1 составила 776 ± 76 дней против 890 дней интактных контрольных мышей ($p > 0.05$). Показатели для 5 клонированных и контрольных мышей B6D2F1 составили соответственно 817 ± 41 и 850 дней. Не было выявлено каких-либо различий в гистопатологии или причинах смерти между клонированными и контрольными мышами — это были лейкоз, аденокарцинома, лимфома и дегенерация миокарда. Интересной находкой оказалось выявление избыточного веса у клонированных мышей, связанного с гиперлептинемией и гиперинсулинемией. Клонированные мыши не потребляли больше корма, чем контрольные мыши. Была выявлена большая чувствительность тканей клонированных животных к лептину и инсулину. Обсуждая возможные причины различия полученных в этой работе данных с наблюдениями Ogonuki и соавт. (2002), наблюдавших укорочение продолжительности жизни клонированных мышей B6D2F1, Tamashiro и соавт. (2003) полагают, что это различие могло определяться несколькими факторами. Среди них — различие в типе клеток, использованных для клонирования, и возрасте животных, от которых были получены эти клетки.

М. Saito и соавт. (2004) использовали фибробласты 15.5-дневных эмбрионов мышей линии ICR для получения клонированных животных. Всего была получена одна клонированная мышь-самка. Она развивалась нормально и ее вес был несколько меньшим, чем средний вес тела пяти контрольных мышей. У нее был выявлен экзофтальм и она была умерщвлена в возрасте 1.8 года для выявления возможной инфекции. Однако патогенных микроорганизмов в организме клонированной мыши выявлено не было. Сравнивая результаты своей работы с данными других исследователей, авторы заключают, что клонированные мыши могут быть получены на любой линии мышей и не обязательно умирают в молодом возрасте.

Следует заметить, однако, что первые успешные попытки получения клонированных животных, несмотря на их важность, не позволяют сделать серьезных выводов о том, каким образом клонирование влияет на продолжительность жизни таких особей. Число животных слишком мало для этого. Необходимость дальнейших исследований в этом направлении обсуждается в литературе и не представляется безусловно очевидной.

12.7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как уже обсуждалось в главе 4, повреждения ДНК накапливаются в клетках организма с возрастом и играют существенную роль в развитии многих патологических процессов, ассоциированных со старением, включая нейродегенеративные заболевания, атеросклероз и рак. Вполне логичным выглядит предположение, что риск развития спонтанных опухолей будет больше у долгоживущих линий мышей по сравнению с таковой у короткоживущих линий. Однако не выявлено положительной корреляции между продолжительностью жизни и частотой появления опухолей, выявляемых у инбредных мышей различных линий (Anisimov, 1987). Частота развития спонтанных опухолей определяется скорее генетической спецификой и полом, чем продолжительностью жизни. Хорошо известно, что у некоторых долгоживущих и короткоживущих линий мышей частота спонтанных опухолей низкая, тогда как в других линиях мышей, характеризующихся различной продолжительностью жизни, частота появления спонтанных опухолей одинаково высока (от 80 до 100 %) (Staats, 1980; Anisimov, 1987). Показано, что имеет место высокая положительная корреляция между эффективностью репарации вызываемых канцерогеном бензо(а)пиреном повреждений в ДНК различных органов и продолжительностью жизни долгоживущих мышей линии C57BL/6 и короткоживущих мышей BALB/c (Boerigter et al., 1995).

Pour и соавт. (1979) подчеркнули, что у хомячков генетические факторы более ответственны за вариабельность частоты появления спонтанных опухолей, их локализацию, гистологические типы, чем за продолжительность жизни этих животных. К аналогичному выводу привел анализ вариабельности частоты возникновения спонтанных опухолей у крыс различных линий и разводов (Анисимов, 1976). В целом можно заключить, что положительная корреляция между частотой появления спонтанных опухолей и продолжительностью жизни животных разных линий отсутствует.

Однако в последнем случае мы имеем дело с генетически различными животными. Следует отметить, что некоторые из них инфицированы онкогенными вирусами (например, вирусом MuMTV в мышах C3H). Более важна корреляция между продолжительностью жизни и случаями спонтанных опухолей в различных группах (популяциях) животных одной линии или вида.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что более «прямоугольный» характер кривых выживания ассоциирован с увеличенной скоростью развития фатальных опухолей у крыс. В то же время увеличение в популяции животных доли слабых, уязвимых (frailty) особей в молодом возрасте приводит к уменьшению показателей смертности в старости и соответственно уменьшению скорости развития фатальных опухолей (Anisimov, 1987, 1998). К аналогичному выводу привел анализ результатов воздействия различных геропротекторов на кривые смертности мышей и крыс и кривые возникновения в этих же популяциях частоты новообразований (см. главу 15).

Таблица 12.13

**Зависимость между продолжительностью жизни (ПЖ)
и развитием новообразований
у мутантных и генетически модифицированных мышей
(Anisimov, 2003, с дополнениями)**

Генетическая модификация, функция гена	Влияние на ПЖ	Влияние на развитие опухолей	
		частота	латентный период
Ускоренное старение			
SAMP (мыши с ускоренным старением)	↓	=	↓
nu/nu (бестимусные мыши)	↓	=	↓
ob/ob (мыши с ожирением)	↓	=	↓
PPARα (активируемый пероксисомными пролиферато- рами рецептор)	↓	↑	↓
Dmmt1 (гипометилирование ДНК)	↓	↑	↓
gcd (дефицит герминогенных клеток)	↓	↑	↓
Klotho (kl ^{-/-})	↓	Нет данных	
mPer2 ^{-/-} (ген циркадианного ритма)	↓	↑	↓
hGH, hGH-RF (продукция гормона роста и фактора, его высвобождающего)	↓	↑	↓
	↓	↑	↓
XPA ^{-/-} (эксцизионная репарация ДНК)	↓	=	↓
Parp ^{-/-} (эксцизия оснований и репарация разрывов це- пей ДНК)	↓	↑ чувствительности к канцерогенам	
Ku80 ^{-/-} (репарация разрывов двойных цепей ДНК)	↓	↑	↓
Ku70 ^{-/-} (репарация разрывов двойных цепей ДНК)	↓	↑	↓
Atm ^{-/-} (атаксия-телангиоэктазия)	↓	↑	↓
mTR ^{-/-} (теломеразы)	↓	↑	↓
K5-Tert (избыточная экспрессия гена теломеразы)	↓	↑	↓
L-мус (онкоген)	↓	↑	↓
HER-2/neu (онкоген, рецептор ЭФР)	↓	↑	↓
Cx32 ^{-/-} (коннексин 32; ген щелевых контактов)	↓	↑	↓
Casp-2 ^{-/-} (каспаза-2, регуляция апоптоза)	↓	↓	=
p53 ^{-/-} (антионкоген, регуляция апоптоза)	↓	↑	↓
p53 ^{+/-}	↓	↑	↓
p53 ^{-/-} Rb ^{-/-}	↓	↑	↓
p73 ^{-/-} (гомолог p53)	↓	=	=
p53 ^{+m} (избыток экспрессии антионкогена)	↓	↓	↓
Суперэкспрессия p44 (короткая изоформа p53)	↓	↓	↑
Суперэкспрессия p44, p53 ^{-/-}	↓	↑	↑
p63 ^{+/-} (антионкоген)	↓	↓	↑
p63 ^{+/-} p53 ^{-/-}	↓	↓	↑
p16 ^{INK4a} (ингибитор клеточного цикла)	↓	↑	↓
p16 ^{INK4a} p53 ^{-/-}	↓	↑	↓
Prdx1 (антиокислительный белок пероксиредоксин)	↓	↑	↓
FORKO ^{-/-} ;+/- (ген рецептора ФСГ)	↓	↑	↓

Таблица 12.13 (продолжение)

Генетическая модификация, функция гена	Влияние на ПЖ	Влияние на развитие опухолей	
		частота	латентный период
Замедленное старение			
Карликовые мыши Эймса	↑	=	↑
Карликовые мыши Snell (DWC3F1) (мутация гена <i>Pit 1</i> , гомолога <i>daf-2</i>)	↑	=	↑
<i>grh</i> ^{-/-} (рецептор гормона роста)	↑	↓	↑
<i>Igf1r</i> ^{+/-} (рецептор IGF-1)	↑	=	=
FIRKO (рецептор инсулина в жировой ткани)	↑	Нет данных	
<i>Irs2</i> ^{-/-} (субстрат рецептора инсулина в мозге)	↑	»	»
<i>p66</i> ^{shc-/-} (адапторный белок окислительного стресса)	↑	=	=
<i>Surf1</i> ^{loxP-/-} (регулятор активности COX)	↑	Нет данных	
<i>MCAT</i> (избыток экспрессии каталазы в митохондриях)	↑	↓	Нет данных
<i>MGTM</i> (репарация ДНК, алкилированной по O ⁶ -гуа- нину)	↑	↓	↑
<i>p21</i> ^{-/-} (эффектор <i>p53</i>)	↑	=	↑
α -MUPA (активатор плазминогена)	↑	↓	↑

Анализ имеющихся данных по трансгенным и мутантным мышам свидетельствует о том, что только в некоторых моделях наблюдали увеличение продолжительности жизни животных. Анализ параметров популяционного старения показал, что предположения о том, что генетические манипуляции на таких локусах, как *GHRHR*, *IGF1R*, *PROPI* и *TRX*, замедляют старение, не соответствуют действительности, поскольку параметры MRDT и α при этом не изменялись (de Magalhaes et al., 2005). Расчеты этих авторов показали, что скорость старения замедляется у мышей C/EBP, MSRA, HC1, GH, GHR, PIT1 и PolgA. Мутантные карликовые мыши, нокаутные *p66*^{-/-} мыши, α -MUPA и MGMT-трансгенные мыши живут дольше, чем соответствующие мыши дикого типа (Anisimov, 2003; Donehower, 2002). В большинстве случаев частота спонтанных опухолей у этих мышей была одинакова с таковой в контроле, тогда как латентный период развития опухолей был увеличен. Практически на всех моделях с ускоренным старением выявлено увеличение частоты развития опухолей и укорочение латентного периода (табл. 12.13). Следует отметить, что этот феномен наблюдается как у мышей, которые имеют фенотип, более схожий с естественным старением, так и у мышей, имеющих только частичные признаки процесса старения. Почему это происходит?

Несомненно, старение способствует накоплению мутаций в соматических клетках, часть из которых существенна для инициации канцерогенеза

в тканях-мишенях (Lengauer et al., 1998; Розенфельд, 2001). Полагают, что определенные типы повреждения ДНК и несоответствующие мутагенные сигналы могут быть причиной приобретения клетками старческого фенотипа (Campisi, 2001). Такой фенотип клетка может приобрести при воздействии множественных потенциально онкогенных стимулов. Эти данные позволили автору предположить, что клеточное старение — это надежный механизм самосохранения клеток от злокачественной трансформации. Несмотря на то что клеточное старение и другие защитные механизмы препятствуют канцерогенезу, возрастное увеличение частоты рака у млекопитающих практически неотвратимо (в отсутствие специальных воздействий).

Было описано более быстрое увеличение накопления с возрастом хромосомных аберраций в печени короткоживущих мышей линии А по сравнению с долгоживущими мышами C57BL/6 (Crowley, Curtis, 1963). У короткоживущих мышей линий BDF1, SAMP6/Tan и A/J наблюдали быстрое увеличение с возрастом частоты обнаружения микроядрышек в ретикулоцитах, тогда как у долгоживущих мышей линий ddY, CD-1, B6C3F1, SAMR1 и MS/Ae возрастное увеличение частоты спонтанных микроядрышек было не столь выражено (Sato et al., 1995). Долгоживущие мутантные карликовые мыши Эймса и нокаутные *p66^{shc-/-}* мыши были более резистентны к окислительным повреждениям ДНК, чем мыши дикого типа (Migliaccio et al., 1999), тогда как у мышей линии SAMP с ускоренным старением наблюдается увеличение генерации АФК кислорода (Takeda, 1999), увеличение частоты повреждений ДНК и соматических мутаций по сравнению с линией SAMR, устойчивой к старению (Hosokawa et al., 2002). Трансгенные мыши с избыточной экспрессией гена *MGMT* более устойчивы к алкилирующим агентам (Walter et al., 1997), тогда как мыши с дефицитом этого гена или нокаутные по гену *Parp^{-/-}* более чувствительны к воздействию алкилирующих канцерогенов и ионизирующей радиации (Glassner et al., 1999; Masutani et al., 2000). Не было обнаружено значительных отличий в мутационном спектре и частоте мутаций между мышами *p53^{-/-}* и *p53^{+/-}* (Buettner et al., 1997), в то время как частота спонтанных опухолей у нокаутных *p53^{-/-}* мышей была существенно большей, чем у мышей дикого типа (Hursting et al., 1995; Jacks et al., 1997). Дефицитные по гену щелевых контактов мыши *Cx32^{-/-}* имеют исключительно высокую чувствительность к спонтанному и химически индуцированному канцерогенезу (Temme et al., 1997). Мыши с дефектом гена пигментной ксеродермы группы А (*XPA*) со сниженной эксцизионной репарацией нуклеотидов имеют более чем в 1000 раз увеличенный риск развития индуцируемого ультрафиолетовым облучением рака кожи, а также увеличенную чувствительность внутренних органов к мутагенезу и развитию рака после воздействия химическими канцерогенами (van Steeg et al., 1998; 2000). Однако частота спонтанных опухолей у этих мышей была сравнительно низкой — только 15 % и развивались опухоли только в возрасте старше 18 месяцев (van Steeg et al., 1998). Важно отметить, что скорость накопления с возрастом соматических мутаций значительно

варьирует в различных тканях мышей (Vijg, 2000). Известно довольно большое число доброкачественных или высокодифференцированных и отвечающих на регулирующие сигналы опухолей, в которых выявляют много потенциально онкогенных мутаций, что позволяет предположить, что тканевое микроокружение может подавлять экспрессию многих злокачественных фенотипов (Campisi, 2001; DePinho, 2000). Полагают, что репликативное клеточное старение играет определенную роль в старении всего организма. Стареющие клетки с нарушенной функцией накапливаются в тканях с возрастом и повреждают микроокружение (Campisi, 2001). Таким образом, накопление мутаций вместе с накоплением репликативно старых клеток, по мнению этих авторов, приводит к увеличению риска развития рака, что является существенной характеристикой процесса старения млекопитающих. Однако, обсуждая различия в биологии теломеры у человека и мыши, W. E. Wright и J. W. Shay (2000) предположили, что в отличие от клеток человека мышинные клетки не подвергаются репликативному старению.

В соответствии с многостадийной моделью канцерогенеза число клеток, подвергшихся частичной трансформации, должно увеличиваться с возрастом. Доказательства в пользу такой точки зрения были суммированы нами ранее (Anisimov, 1998). Предполагалось, что большинство генов, определяющих развитие злокачественных опухолей, является генами, контролирующими клеточную пролиферацию и гибель клеток непосредственно, действуя как своеобразные «сторожа» («gatekeepers»). В последние годы стало понятно, что гены, которые поддерживают интеграцию и стабильность генома (гены репарации ДНК) и являются «смотрителями» («caretakers»), возможно, даже чаще приводят к возникновению рака. Гены-«сторожа» прямо регулируют рост опухолей, обычно подавляя его. Инактивация этих генов определяет тканеспецифическое распределение рака. Наоборот, инактивация генов-«смотрителей» приводит к нестабильности генома, в результате чего увеличивается частота мутации всех генов, включая гены-«сторожа» (Kinzler, Vogelstein, 1997). Однако, несмотря на всю привлекательность этой классификации, она представляется свехупрощением реальной ситуации. Например, дефект гена репарации ДНК *MSH2* приводит к развитию лишь очень небольшой части рака толстой кишки и не имеет места в других типах рака человека. В то же время нарушения функции генов *p53* и *Rb* наблюдаются в 80—90 % всех случаев рака. Важную роль в промоции и прогрессии опухолей играют гены, участвующие в метаболизме и росте тканей и гены иммунной передачи сигналов, такие как *GH*, *IGF-1*, *APO E*, *TCR* и др. Это гены, действующие как «гомеостатические». Имеющиеся данные показывают, что все типы генов включены в контроль как опухолевого роста, так и старения (рис. 12.3).

Мыши с выключенным геном теломеразы предоставляют возможность понять значение существенного укорочения теломер для всего организма. Выживаемость таких мышей (*mTR*^{-/-}) драматически уменьшается с возрастом, и у них высока частота злокачественных новообразований (главным образом лимфом и тератокарцином) по сравнению с диким типом (Rudolph

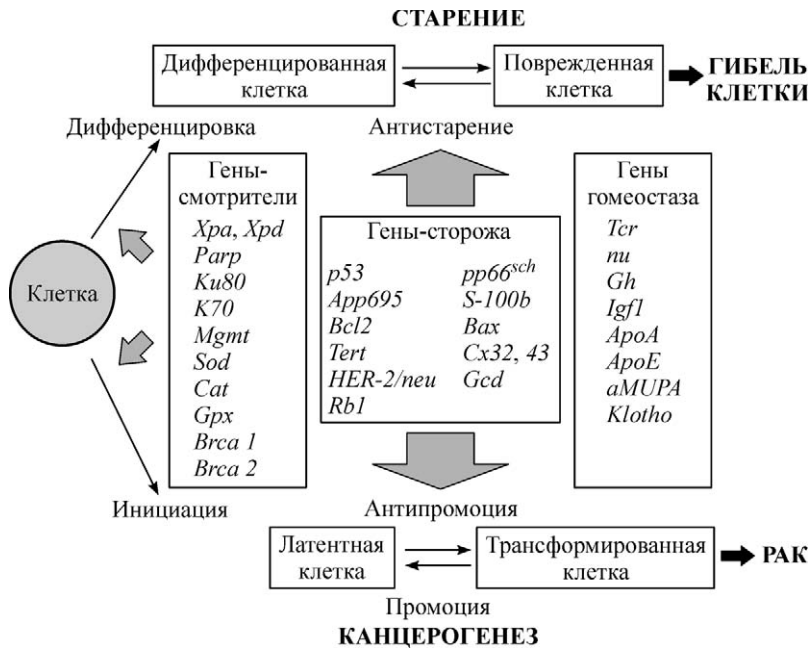


Рис. 12.3. Участие генов в процессах старения и канцерогенеза (Anisimov, 2001).

et al., 1999). Имеются указания, что выраженный иммунодефицит ответствен за плохое состояние здоровья и гибель этих мышей (Blasco, 2002). Эксперименты с мышами с выключенной теломеразой показывают, что связанный с теломерой и регулируемый p53 кризис способствует канцерогенезу, стимулируя нестабильность хромосом (Artandi, DePinho, 2000). Различия в длине теломер и их регуляции могут оказывать существенное влияние на спектр и цитогенетическую характеристику возникающих опухолей при старении (Artandi et al., 2000). Трансфекция теломеразы мышам поздних поколений с выключенной теломеразой (*Tert*^{-/-}), у которых укорочены теломеры и имеют место выраженные пролиферативные патологические процессы, восстанавливая у них теломеразную активность, позволяет им избежать хромосомной нестабильности и преждевременного старения (Samper et al., 2001). Для оценки возможного риска экспрессии теломеразы в соматических клетках взрослых животных были сконструированы трансгенные мыши *K5-Tert* (Gonzalez-Suarez et al., 2002). У этих мышей наблюдалась суперэкспрессия теломеразы в многослойных эпителиях, у них быстро заживали раны и была увеличена частота развития спонтанных и индуцируемых канцерогенами опухолей. При этом наблюдалось снижение частоты некоторых ассоциированных с возрастом дегенеративных заболеваний и увеличение максимальной продолжительности жизни (Gonzalez-Suarez et al., 2005). Таким образом, сверхэкспрессия теломеразы увеличивает продолжительность жизни и риск развития опухолей.

Очевидно, что старение и канцерогенез представляют собой сложные многостадийные процессы, которые могут зависеть от многих причин. В этом смысле новые трансгенные и нокаутные мышинные модели с увеличенной или укороченной продолжительностью жизни являются важным инструментом для оценки роли генов, включенных в старение, в механизмах канцерогенеза и других патологических процессов, связанных с возрастом.

Необходимо отметить, что использование трансгенных животных в изучении старения имеет еще очень непродолжительную историю, и публикуемые работы часто весьма уязвимы с точки зрения адекватности экспериментального протокола. Довольно часто число животных в экспериментальной и контрольной группах в исследованиях роли суперэкспрессии или подавления отдельных генов на продолжительность жизни очень мало для корректного суждения о характере взаимосвязи между скоростью старения и развитием патологии у генетически модифицированных животных и животных дикого типа. Как правило, в таких опытах изучаются только единичные биомаркеры старения. Иногда трудно оценить модель как действительное ускорение нормального старения или как синдром прогерии. В отчетах о больших и весьма трудоемких исследованиях зачастую не приводятся сведения о причинах смерти животных и частоте спонтанных опухолей. Недавно была обсуждена программа по адекватной оценке методов вмешательства с целью увеличения продолжительности здоровой жизни (Warner et al., 2000). Вместе с тем хорошо известны стандартные протоколы долговременных и краткосрочных испытаний для оценки канцерогенного риска химических веществ и других воздействий в экспериментах на грызунах и других животных (Montesano et al., 1986). Представляется целесообразным использование подобных подходов при изучении старения и возрастной патологии у трансгенных мышей (см. главу 19). Не менее важно включение геронтологических исследований в протоколы систематического изучения трансгенных животных. Обычно опыты по канцерогенезу длятся довольно долго. Однако онкологи обычно не уделяют внимания процессам старения у таких животных. Унификация подходов к изучению трансгенных животных будет способствовать существенному расширению наших знаний о природе старения и рака.

Л и т е р а т у р а

Аникин И. В., Козлов А. П., Попов А. В. и др. Чувствительность мышей линии FVB/N (дикого типа и нокаутных по *p53*) к индукции подкожных сарком бензо(а)пиреном // *Вопр. онкол.* 2002. Т. 48, № 6. С. 700—702.

Анисимов В. Н. Спонтанные опухоли у крыс различных линий // *Вопр. онкол.* 1976. № 8. С. 98—110.

Бажанова Е. Д., Молодцов В. Н., Попович И. Г., Анисимов В. Н. Регуляция апоптоза нейросекреторных клеток гипоталамуса у трансгенных мышей HER-2/neu в онтогенезе // *Успехи геронтол.* 2007. Т. 20, № 4. С. 31—35.

Берштейн Л. М., Алимова И. Н., Цырлина Е. В., Анисимов В. Н. Опухоли молочной железы у трансгенных мышей HER-2/neu отличаются низким содержанием эстрогенных рецеп-

торов-альфа и отсутствием рецепторов прогестерона // Бюл. exper. биол. мед. 2003. Т. 135, № 6. С. 680—682.

Журавин И. А., Дубровская Н. М., Кочкина Е. Г. и др. Исследование действия гипоксии на развитие функций мозга и метаболизм амилоидного пептида с целью разработки средств ранней диагностики и профилактики болезни Альцгеймера // Технологии живых систем. 2007. Т. 4, № 5—6. С. 109—122.

Пискунова Т. С., Юрова М. Н., Забежинский М. А., Анисимов В. Н. Поли(АДФ-рибоза)-полимераза — связь с продолжительностью жизни и канцерогенезом // Успехи геронтол. 2007. Т. 20, № 2. С. 82—90.

Пискунова Т. С., Юрова М. Н., Семенченко А. В. и др. Особенности спонтанного канцерогенеза и продолжительности жизни у мышей-самок $PARP-1^{-/-}$ // Вопр. онкол. 2007а. Т. 53, № 1. С. 66—70.

Розенфельд С. В. Спонтанный мутагенез у мышей разных линий // Успехи геронтол. 2001. Т. 8. С. 44—49.

Розенфельд С. В., Того Е. Ф., Михеев В. С. и др. Влияние эпителиона на частоту хромосомных повреждений у мышей SAM с ускоренным старением // Бюлл. exper. биол. мед. 2002. Т. 133. С. 320—322.

Урываева И. В., Маршак Т. Л., Захидов С. Т. и др. Микроядрышковые аберрации накапливаются с возрастом в клетках печени мышей линии SAM с ускоренным старением // Докл. РАН. 1999. Т. 368. С. 703—705.

Юнева М. О., Гусева Н. В., Болдырев А. А. Линия мышей SAM как модель процесса старения, вызываемого активными формами кислорода // Успехи геронтол. 2000. Т. 4. С. 147—152.

Adams D. D., Lucas W. O., Williams B. G. et al. A mouse genetic locus with death clock and life clock features // Mech. Ageing Dev. 2001. Vol. 122. P. 173—180.

Aldhous P. Cloning's owners go to war // Nature. 2000. Vol. 405. P. 610—612.

Alexander J. Use of transgenic mice in identifying chemopreventive agents // Toxicol. Lett. 2000. Vol. 112/113. P. 507—512.

Allay E., Veigl M., Gerson S. L. Mice over-expressing human O^6 alkylguanine-DNA alkyltransferase selectively reduce O^6 methylguanine mediated carcinogenic mutations to threshold levels after N-methyl-N-nitrosourea // Oncogene. 1999. Vol. 18. P. 3783—3787.

Andersen J. K. Genetically engineered mice and their use in aging research // Mol. Biotechnol. 2001. Vol. 19. P. 45—57.

Andrechek E. R., Hardy W. R., Siegel P. M. et al. Amplification of the neu/erbB-2 oncogene in a mouse model of mammary tumorigenesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. P. 3444—3449.

Anisimov V. N. Age as a risk factor in multistage carcinogenesis // Comprehensive Geriatric Oncology / Eds L. Balducci, G. H. Lyman, W. B. Ershler. Amsterdam: Harwood Acad. Publ. 1998. P. 157—178.

Anisimov V. N. Aging and cancer in transgenic and mutant mice // Front. Biosci. 2003. Vol. 8. P. S883—S902.

Anisimov V. N. Carcinogenesis and Aging. Vol. 1 & 2. Boca Raton: CRC Press, 1987. 165 p.; 148 p.

Anisimov V. N. Mutant and genetically modified mice as models for studying the relationship between aging and carcinogenesis // Mech. Ageing Dev. 2001. Vol. 122. P. 121—125.

Anisimov V. N., Alimova I. N., Baturin D. A. et al. The effect of melatonin treatment regimen on mammary adenocarcinoma development in HER-2/neu transgenic mice // Int. J. Cancer. 2003. Vol. 103. P. 300—305.

Arking D. E., Krebsova A., Macek S. M. et al. Association of human aging with a functional variant of *klotho* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. P. 856—861.

Artandi S. E., Chang S., Lee L. et al. Telomere dysfunction promotes non-reciprocal translocations and epithelial cancers in mice // Nature. 2000. Vol. 40. P. 641—645.

Artandi S. E., Alson S., Tietze M. K. et al. Constitutive telomerase expression promotes mammary carcinomas in aging mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. P. 8191—8196.

Artandi S. E., DePinho R. A. Mice without telomerase: what can they teach us about human cancer? // *Nature Medicine*. 2000. Vol. 6. P. 852—855.

Asa S. L., Kovacs K., Stefaneanu L. et al. Pituitary mammosomatotroph adenomas develop in old mice transgenic for growth hormone-releasing hormone // *Pros. Soc. Exp. Biol. Med.* 1990. Vol. 193. P. 323—325.

Atardi L. D., Jacks T. The role of p53 in tumour suppression: lessons from mouse models // *Cell. Mol. Life Sci.* 1999. Vol. 55. P. 48—63.

Austad S. N. Vertebrate aging research 2006 // *Aging cell*. 2007. Vol. 6. P. 135—138.

Baker D. J., Jeganathan K. B., Cameron J. D. et al. BubR1 insufficiency causes early onset of aging-associated phenotypes and infertility in mice // *Nature Genet.* 2004. Vol. 36. P. 744—749.

Barlow C., Hirotsume S., Paylor R. et al. Atm-deficient mice: a paradigm of ataxia telangiectasia. // *Cell*. 1996. Vol. 86. P. 159—171.

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. Biol. Sci.* 2001. Vol. 56A. P. B340—B349.

Bartke A., Turyn D. Mechanisms of prolonged longevity: mutants, knock-outs, and caloric restriction // *J. Anti-Aging Med.* 2001. Vol. 4. P. 197—203.

Bell J. F., Sharpless N. F. Telomeres, p21 and the cancer-aging hypothesis // *Nat. Genet.* 2007. Vol. 39. P. 11—12.

Benhamou S., Sarasin A. Variability in nucleotide excision repair and cancer risk: a review // *Mutat. Res.* 2000. Vol. 462. P. 149—158.

Blasco M. A. Telomerase beyond telomeres // *Nature Rev. Cancer*. 2002. Vol. 2. P. 1—7.

Blasco M. A., Lee H. W., Hande M. P. et al. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA // *Cell*. 1997. Vol. 91. P. 25—34.

Bluher M., Kahn B. B., Kahn C. R. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue // *Science*. 2003. Vol. 299. P. 572—574.

Bodnar A. G., Ouellette M., Frolkis M. et al. Extension of life span by introduction of telomerase into normal human cells // *Sciences*. 1998. Vol. 279. P. 349—352.

Boerrigter M. E. T. I., Wei J. Y., Vijg J. Induction and repair of benzo[a]pyrene-DNA adducts in C57BL/6 and BALB/c mice: association with aging and longevity // *Mech. Ageing Dev.* 1995. Vol. 82. P. 3150.

Bonkowski M. S., Pamenter R. W., Rocha J. S. et al. Long-lived growth hormone receptor knockout mice show a delay in age-related changes of body composition and bone characteristics // *J. Gerontol. Biol. Sci.* 2006. Vol. 61F. P. 562—567.

Bringold F., Serrano M. Tumor suppressors and oncogenes in cellular senescence // *Exp. Gerontol.* 2000. Vol. 35. P. 317—329.

Brown-Borg H. M., Rakoczy S. G. Catalase expression in delayed and premature aging mouse models // *Exp. Gerontol.* 2000. Vol. 35. P. 199—212.

Brown-Borg H. M., Rakoczy S. G., Romanick M. A., Kennedy M. A. Effect of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on hepatocyte antioxidative enzymes // *Exp. Biol. Med.* 2002. Vol. 227. P. 94—104.

Buettner V. L., Nishino H., Haavik J. et al. Spontaneous mutation frequencies and spectra in p53 (+/+) and p53 (–/–) mice: a test of the ‘guardian of the genome’ hypothesis in the Big Blue transgenic mouse mutation detection system // *Mutat. Res.* 1997. Vol. 379. P. 13—20.

Burkle A., Brabeck C., Diefenbach J., Beneke S. The emerging role of poly (ADP-ribose) polymerase-1 in longevity // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005. Vol. 37. P. 1043—1053.

Butterfield D. A., Poon H. F. The senescence-accelerated prone mouse (SAMP8): A model of age-related cognitive decline with relevance to alterations of the gene expression and protein abnormalities in Alzheimer’s disease // *Exp. Gerontol.* 2005. Vol. 40. P. 774—783.

Campisi J. From cells to organisms: can we learn about aging from cells in culture // *Exp. Gerontol.* 2001. Vol. 36. P. 607—618.

Cardozo Pelaez F., Song S., Parthasarathy A. et al. Attenuation of age-dependent oxidative damage to DNA and protein in brainstem of Tg Cu/Zn SOD mice // *Neurobiol. Aging*. 1998. Vol. 19. P. 311—316.

Cebalos Picot I. Transgenic mice overexpressing copper-zinc superoxide dismutase: a model for the study of radical mechanisms and aging // *C. R. Seances Soc. Bio. Fil.* 1993. Vol. 187. P. 308—323.

Chen X., Liang H., van Remmen H., Vijg J., Richardson A. Catalase transgenic mice: characterization and sensitivity to oxidative stress // *Arch. Biochem. Biophys.* 2004. Vol. 422. P. 197—210.

Chin L., Artandi S. E., Shen Q. et al. p53 deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis // *Cell.* 1999. Vol. 97. P. 527—538.

Chiu C.-H., Lin W.-D., Huang S.-Y., Lee Y.-H. Effect of a C/EBP replacement on mitochondrial biogenesis in fat cells // *Genes Dev.* 2004. Vol. 18. P. 1970—1975.

Choudhury A. R., Ju Z., Djojicubroto M. W. et al. Cdknla deletion improves stem cell function and lifespan of mice with dysfunctional telomeres without accelerating cancer formation // *Nat. Genet.* 2007. Vol. 39. P. 99—105.

Chua K. F., Mostoslavsky R., Lombard D. B. et al. Mammalian SIRT1 limits replicative life span in response to chronic genotoxic stress // *Cell Metab.* 2005. Vol. 2. P. 67—76.

Coleman G. L., Bernard C. C., Bernard O. Bcl-2 transgenic mice with increased number of neurons have a greater learning capacity // *Brain Res.* 2000. Vol. 832. P. 188—194.

Colman M. S., Afshari C. A., Barrett J. C. Regulation of p53 stability and activity in response to genotoxic stress // *Mutat. Res.* 2000. Vol. 462. P. 179—188.

Conover C. A., Bale L. K. Loss of pregnancy-associated plasma protein A extends lifespan in mice // *Aging Cell.* 2007. Vol. 6. P. 727—729.

Conti B., Sanchez-Alavez M., Winsky-Sommerer R. et al. Transgenic mice with a reduced core body temperature have an increased life span // *Science.* 2006. Vol. 314. P. 825—828.

Coschigano K. T., Clemmons D., Bellush L. L., Kopchick J. J. Assessment of growth parameters and life span of GHR/BP gene-disrupted mice // *Endocrinology.* 2000. Vol. 141. P. 2608—2613.

Crowley C., Curtis H. J. The development of somatic mutations in mice with age // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1963. Vol. 49. P. 625—628.

Danilovich N., Maysinger D., Sairam M. R. Perspectives on reproductive senescence and biological aging: studies in genetically altered follitropin receptor knockout [FORKO] mice // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. P. 1669—1678.

Danilovich N., Ram Sairam M. Recent female mouse models displaying advanced reproductive aging // *Exp. Gerontol.* 2006. Vol. 41. P. 117—122.

De Boer J., Hoeijmakers J. Cancer from the outside, aging from the inside: mouse models to study the consequences of defective nucleotide excision repair // *Biochimie.* 1999. Vol. 81. P. 127—137.

De Boer J., van der Horst G. T., Hoeijmakers J. H. Mutant mice as a model of human diseases of aging. Defective transcription and premature aging // *Tijdschr. Gerontol. Geriatr.* 1999. Vol. 30. P. 168—170.

De Haan G., Gelman R., Watson A. A putative gene causes variability in lifespan among genotypically identical mice // *Nature Genet.* 1998. Vol. 19. P. 114—116.

De Magalhaes J. P., Cabral J. A. S., Magalhaes D. The influence of genes on the aging process of mice: a statistical assessment of the genetic of aging // *Genetics.* 2005. Vol. 265. P. 265—274.

DeCoursey P. J., Krulas J. R. Behavior of SCN-lesioned chipmunks in natural habitat: a pilot study // *J. Biol. Rhythms.* 1998. Vol. 13. P. 229—244.

DePinho R. A. The age of cancer // *Nature.* 2000. Vol. 408. P. 248—254.

DHoog R., Hartmann D., Manil et al. Neuromotor alterations and cerebellar deficits in aged arylsulfatase A-deficient transgenic mice // *Neurosci. Lett.* 1999. Vol. 273. P. 93—96.

Dickson M. A., Hah W. C., Ino Y. et al. Human keratinocytes that express hTERT and also bypass a p16(INK4a)-enforced mechanism that limits life span become immortal yet retain normal growth and differentiation characteristics // *Mol. Cell. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 1436—1447.

Difilippantonio M. J., Zhu J., Cheng H. T. et al. DNA repair protein Ku80 suppresses chromosomal aberrations and malignant transformation // *Nature.* 2000. Vol. 404. P. 510—514.

Dilman V. M. Development, Aging and Disease. A New Rationale for an Intervention Strategy. Chur: Harwood Academic Publ., 1994. 387 p.

Dix D., Cohen P., Flannery J. On the role of aging in cancer incidence // *J. Theor. Biol.* 1980. Vol. 83. P. 163—173.

Dolle M. E. T., Busuttill R. A., Garcia A.M. et al. Increased genomic instability is not a prerequisite for shortened lifespan in DNA repair deficient mice // *Mutat. Res.* 2006. Vol. 596. P. 22—35.

Donehower L. A. Does p53 affect organismal aging? // *J. Cell. Physiol.* 2002. Vol. 192. P. 23—33.

Donehower L. A., Harvey M., Vogel H. et al. Effects of genetic background on tumorigenesis in p53-deficient mice // *Mol. Carcinogenesis.* 1995. Vol. 14. P. 16—22.

Duncan M. C., Chada K. K. Incidence of tubulostromal adenoma of the ovary in aged germ cell-deficient mice // *J. Comp. Pathol.* 1993. Vol. 109. P. 13—19.

Dumble M., Gatz C., Tyner S. et al. Insights into aging obtained from p53 mutant mouse models // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1019. P. 171—177.

Eilam R., Peter Y., Elson A. et al. Elective loss of dopaminergic nigro-striatal neurons in brains of Atm-deficient mice // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1998. Vol. 95. P. 12653—12656.

Espejel S., Klatt P., Ménissier-de Murcia J. et al. Impact of telomerase ablation on organismal viability, aging, and tumorigenesis in mice lacking the DNA repair proteins PARP-1, Ku86, or DNA-PKcs // *J. Cell. Biol.* 2004. Vol. 167. P. 627—638.

Farlie P. G., Dringen R., Rees S.M. et al. Bcl-2 transgene expression can protect neurons against developmental and induced cell death // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92. P. 4397—4401.

Ferbeyre G., Lowe S. W. The price of tumour suppression? // *Nature.* 2002. Vol. 415. P. 26—27.

Finch G. L., March T. H., Hahn F. F. et al. Carcinogenic responses of transgenic heterozygous p53 knockout mice to inhaled $^{239}\text{PuO}_2$ or metallic beryllium // *Toxicol. Pathol.* 1998. Vol. 26. P. 484—491.

Flurkey K., Papaconstantinou J., Miller R.A., Harrison D. E. Life-span extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. P. 6736—6741.

Freisleben H. J., Lehr F., Fuchs J. Lifespan of immunosuppressed NMRI-mice is increased by deprenyl // *J. Neural Transm. Suppl.* 1994. Vol. 41. P. 231—236.

Freisleben H. J., Neeb A., Lehr F., Ackermann H. Influence of selegiline and lipoic acid on the life expectancy of immunosuppressed mice // *Arzneimittelforschung.* 1997. Vol. 47. P. 776—780.

Froy O., Chapnik N., Miskin R. Long-lived α -MUPA transgenic mice exhibit pronounced circadian rhythms // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 291. P. E1017—E1024.

Fu L., Pelicano H., Liu J. et al. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo // *Cell.* 2002. Vol. 111. P. 41—50.

Gallagher I. M., Jenner P., Glover V., Clow A. Cu,Zn-superoxide dismutase transgenic mice: no effect on longevity, locomotor activity and ^3H -azindol and ^3H -spiperone binding over 19 months // *Neurosci. Lett.* 2000. Vol. 289. P. 221—223.

Garcia-Cao I., Garcia-Cao M., Martin-Caballero J. et al. 'Super p53' mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant and age normally // *EMBO J.* 2002. Vol. 21. P. 6225—6235.

Gaudet F., Hodgson J. C., Eden A. et al. Induction of tumors in mice by genomic hypomethylation // *Science.* 2003. Vol. 300. P. 489—492.

Gauger M. A., Sancar A. Cryptochrome, circadian cycle, cell cycle checkpoints, and cancer // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65. P. 6828—6834.

Geula C., Wu C. K., Saroff D. et al. Aging renders the brain vulnerable to amyloid beta-protein neurotoxicity // *Nature Med.* 1998. Vol. 4. P. 827—831.

Glassner B. J., Weeda G., Allan J. M. et al. DNA repair methyltransferase (Mgmt) knockout mice are sensitive to the lethal effects of chemotherapeutic alkylating agents // *Mutagenesis.* 1999. Vol. 14. P. 339—347.

Gonzalez-Suarez E., Flores J. M., Blasco M. A. Cooperation between p53 mutation and high telomerase transgenic expression in spontaneous cancer development // *Mol. Cell Biol.* 2002. Vol. 22. P. 7291—7301.

Gonzalez-Suarez E., Gesserick C., Flores J. M., Blasco M. A. Antagonistic effects of telomerases on cancer and aging in K5-mTert transgenic mice // *Oncogene*. 2005. Vol. 24. P. 2256—2270.

Greenberg R. A., Chin L., Femino A. et al. Short dysfunctional telomeres impair tumorigenesis in the INK4a(delta2/3) cancer-prone mouse // *Cell*. 1999. Vol. 97. P. 515—525.

Hahn W. C., Counter C. M., Lundberg A. S. et al. Creation of human tumour cells with defined genetic elements // *Nature*. 1999. Vol. 400. P. 464—468.

Hajnoczky G., Hoek J. B. Mitochondrial longevity pathways // *Science*. 2007. Vol. 315. P. 607—609.

Harada Y. N., Shiomi N., Koike M. et al. Postnatal growth failure, short life span, and early onset of cellular senescence and subsequent immortalization in mice lacking the xeroderma pigmentosum group G gene // *Mol. Cell Biol.* 1999. Vol. 19. P. 2366—2372.

Haroutunian V., Zhou Y., Elder G. et al. Age-dependent spatial memory deficits in transgenic mice expressing the human mid-sized neurofilament gene // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1996. Vol. 42. P. 62—70.

Harvey M., Vogel H., Lee E. Y. et al. Mice deficient in both p53 and Rb develop tumors primarily of endocrine origin // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55. P. 1146—1151.

Herbig U., Ferreira M., Condel L., Carey D., Sedivy J. M. Cellular senescence in aging primates // *Science*. 2006. Vol. 311. P. 1257.

Herrera E., Samper E., Martin Caballero J. et al. Disease states associated with telomerase deficiency appear earlier in mice with short telomeres // *EMBO J.* 1999. Vol. 18. P. 2950—2960.

Hertzog R. G. Acellular telomere shortening: a countdown that will increase mean life span? // *Med. Hypotheses*. 2006. Vol. 67. P. 157—160.

Hogan B., Beddington R., Constantini F., Lacy E. Manipulating the Mouse Embryo. Plainville: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1994.

Holzenberger M., Dupond J., Ducos B. et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice // *Nature*. 2003. Vol. 421. P. 182—187.

Holzenberger M., Kappeler L., De Magalhaes Filho C. IGF-1 signaling and aging // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. P. 1761—1764.

Hosokawa M. A higher oxidative status accelerates senescence and aggravates age-related disorders in SAMP strains of mice // *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. P. 1553—1561.

Hsiao K. K., Bochelet D. R., Olson K. et al. Age-related CNS disorder and early death in transgenic FVB/N mice overexpressing Alzheimer amyloid precursor proteins // *Neuron*. 1995. Vol. 15. P. 1203—1218.

Hsieh C. C., DeFord J. H., Flurkey K. et al. Implications for the insulin signaling pathway in Snell dwarf mouse longevity: a similarity with the *C. elegans* longevity paradigm // *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. P. 1229—1244.

Hsieh C. C., DeFord J. H., Flurkey K. et al. Effects of the Pit1 mutation on the insulin signaling pathway: implications on the longevity of the long-lived Snell dwarf mouse // *Mech. Ageing Dev.* 2002a. Vol. 123. P. 1245—1255.

Hurd M. W., Ralph M. R. The significance of circadian organization for longevity in the golden hamster // *J. Biol. Rhythms*. 1998. Vol. 13. P. 430—436.

Hursting S. D., Perkins S. N., Haines D. C. et al. Chemoprevention of spontaneous tumorigenesis in p53-knockout mice // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55. P. 3949—3953.

Inoue I., Shinoda Y., Ikeda M. et al. CLOCK/BMAL1 is involved in lipid metabolism via transactivation of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) response element // *J. Atherosclerosis Thromb.* 2005. Vol. 12. P. 169—174.

Jacks T., Remington L., Williams B. O. et al. Tumor spectrum analysis in p53-mutant mice // *Curr. Biol.* 1997. Vol. 4. P. 1—7.

Jallepalli P. V., Lengauer C. Chromosome segregation and cancer: cutting through the mystery // *Nat. Rev. Cancer*. 2001. Vol. 1. P. 109—117.

Jazwinski S. M. Longevity, genes, and aging: a view provided by a genetic model system // *Exp. Gerontol.* 1999. Vol. 34. P. 1—6.

Johnson P. R., Stern J. S., Horwitz B. A. et al. Longevity in obese and lean male and female rats of the Zucker strain: prevention of hyperphagia // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997. Vol. 66. P. 890—903.

Karolczak M., Burbach G. J., Sties G. et al. Clock gene mRNA and protein rhythms in the pineal gland of mice // *Eur. J. Neurosci.* 2004. Vol. 19. P. 3382—3388.

Kaspar B.K., Llado J., Sherkat N. et al. Retrograde viral delivery of IGF-1 prolongs survival in a mouse LA model // *Science*. 2003. Vol. 301. P. 839—842.

Katic M., Kennedy A. R., Leykin I. et al. Mitochondrial gene expression and increased oxidative metabolism: role in increased lifespan of fat-specific insulin receptor knock-out mice // *Aging Cell*. 2007. Vol. 6. P. 827—839.

Keyes W. M., Vogel H., Koster M. L. et al. p63 heterozygous mutant mice are not prone to spontaneous or chemically induced tumors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. P. 8435—8440.

Keyes W. M., Wu Y., Vogel H. et al. p63 deficiency activates a program of cellular senescence and lead to accelerated aging // *Genes Dev.* 2005. Vol. 19. P. 1986—1999.

King T. J., Lampe P. D. Mice deficient for the gap junction protein Cx32 exhibit increased radiation-induced tumorigenesis associated with elevated mitogen-activated protein kinase (p44/Erk1, p42/Erk2) activation // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25. P. 669—680.

Kinzel K. W., Vogelstein B. Gatekeepers and caretakers // *Nature*. 1997. Vol. 386. P. 761—763.

Kirkwood T. B. L., Austad S. N. Why do we age // *Nature*. 2000. Vol. 408. P. 233—238.

Kiyono T., Foster S. A., Koop J. I. et al. Both Rb/p16 (INK4a) inactivation and telomerase activity are required to immortalize human epithelial cells // *Nature*. 1998. Vol. 396. P. 84—88.

Kloting N., Blüher M. Extended longevity and insulin signaling in adipose tissue // *Exp. Gerontol.* 2005. Vol. 40. P. 878—883.

Klungland A., Rosewell I., Hollenbach S. Accumulation of premutagenic DNA lesions in mice defective in removal of oxidative base damage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96. P. 13300—13305.

Koletsky S., Puterman D. I. Effect of low calorie diet on the hyperlipidemia, hypertension, and life span of genetically obese rats // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1976. Vol. 151. P. 368—371.

Kondratov R. V., Kondratova A. A., Gorbacheva V. Y. et al. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock // *Genes Dev.* 2006. Vol. 15. P. 1868—1873.

Kujth G. C., Hiona A., Pugh T. D. et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging // *Science*. 2005. Vol. 309. P. 481—484.

Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature*. 1997. Vol. 390. P. 45—51.

Lanari C., Luthy I., Lamb C. A. et al. Five novel hormone-responsive cell lines derived from murine mammary ductal carcinomas: *in vivo* and *in vitro* effects of estrogens and progestins // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. P. 293—302.

Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958—2003 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 1031—1044.

Lau L. L., Spain L. M. Altered aging-related thymic involution in T cell receptor transgenic, MHC-deficient, and CD4-deficient mice // *Mech. Ageing Dev.* 2000. Vol. 111. P. 101—121.

Lee H.-W., Biasco M. A., Gottlieb G. J. et al. Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs // *Nature*. 1998. Vol. 392. P. 569—574.

Lengauer C., Kinzel K. W., Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers // *Nature*. 1998. Vol. 396. P. 643—649.

Li G. C., Ouyang H., Li X. et al. Ku70: a candidate tumor suppressor gene for murine T cell lymphoma // *Mol. Cell*. 1998. Vol. 2. P. 1—8.

Lim C. S., Potts M., Helm R. F. Nicotinamide extends the replicative life span of primary human cells // *Mech. Ageing Dev.* 2006. Vol. 127. P. 511—514.

Longo V. D., Kennedy B. K. Sirtuins in aging and age-related disease // *Cell*. 2006. Vol. 126. P. 257—268.

- Lu Y., Lian H., Sharma P. *et al.* Disruption of the Cockayne syndrome B gene impairs spontaneous tumorigenesis in cancer-predisposed Ink4a/ARF knockout mice // *Mol. Cell Biol.* 2001. Vol. 21. P. 1810—1818.
- Mahler J. F., Stokes W., Mann P. C. *et al.* Spontaneous lesions in aging FVB/N mice // *Toxicol. Pathol.* 1996. Vol. 24. P. 710—716.
- Maier B., Gluba W., Bernier B. *et al.* Modulation of mammalian life span by the short isoform of p53 // *Genes Dev.* 2004. Vol. 18. P. 306—319.
- Maser R. S., DePinho R. A. Connecting chromosomes, crisis, and cancer // *Science.* 2002. Vol. 297. P. 565—569.
- Masoro E. R. Use of rodents as models for the study of «normal aging»: Conceptual and practical issues // *Neurobiol. Aging.* 1991. Vol. 12. P. 639—643.
- Masuda H., Chikuda H., Suga T. *et al.* Regulation of multiple ageing-like phenotypes by inducible *klotho* gene expression in *klotho* mutant mice // *Mech. Ageing Dev.* 2005. Vol. 126. P. 1274—1283.
- Masutani M., Nozaki T., Nakamoto K. *et al.* The response of Rarp knockout mice against DNA damaging agents // *Mutat. Res.* 2000. Vol. 462. P. 159—166.
- Mattison J. M. Ames dwarf mice: a model for delayed aging // *Успехи геронтол.* 2000. Т. 4. С. 141—146.
- Mayerhofer A., Weis J., Bartke A. *et al.* Effects of transgenes for human and bovine growth hormones on age-related changes in ovarian morphology in mice // *Anat. Rec.* 1990. Vol. 227. P. 175—186.
- McDearmon E. L., Pate K. N., Ko C. H. *et al.* Dissecting the functions of the mammalian clock protein BMAL1 by tissue-specific rescue in mice // *Science.* 2006. Vol. 314. P. 1304—1308.
- Meeker H. C., Carp R. I. Titres of murine leukemia virus are higher in brains of SAMP8 than SAMR1 mice // *Neurobiol. Aging.* 1997. Vol. 18. P. 543—547.
- Meliska C. J., Burke P. A., Bartke A., Jensen R. A. Inhibitory avoidance learning in transgenic mice overexpressing the growth hormone gene // *Neurobiol. Learn. Med.* 1997. Vol. 68. P. 1—12.
- Migliaccio E., Giorgio M., Mele S. *et al.* The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals // *Nature.* 1999. Vol. 402. P. 309—313.
- Miller B. H., Olson S. L., Turek F. W. *et al.* Circadian Clock mutation disrupt estrous cyclicity and maintenance of pregnancy // *Curr. Biol.* 2004. Vol. 14. P. 1367—1373.
- Miller R. A., Harper J. M., Dysko R. C. *et al.* Longer life spans and delayed maturation in wild-derived mice // *Exp. Biol. Med.* 2002. Vol. 227. P. 500—508.
- Miller B. H., McDearmon E. L., Panda S. *et al.* Circadian and CLOCK-controlled regulation of the mouse transcriptome and cell proliferation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. P. 3342—3347.
- Miskin R., Masos T. Transgenic mice overexpressing urokinase-type plasminogen activator in the brain exhibit reduced food consumption, body weight and size, and increased longevity // *J. Gerontol. Biol. Sci.* 1997. Vol. 52A. P. B118—B124.
- Miskin R., Masos T., Yahav S. *et al.* AlphaMUPA mice: a transgenic model for increased life span // *Neurobiol. Aging.* 1999. Vol. 20. P. 555—564.
- Miskin R., Tirosh O., Pardo M. *et al.* α -MUPA mice: a transgenic model for longevity induced by caloric restriction // *Mech. Ageing Dev.* 2005. Vol. 126. P. 255—261.
- Mitsui A., Hamuro J., Nakamura R. *et al.* Overexpression of human thioredoxin in transgenic mice controls oxidative stress and life span // *Antioxid. Redox Signal.* 2002. Vol. 4. P. 693—696.
- Miyamoto H., Manabe N., Mitani Y. *et al.* Female reproductive properties and prenatal development of a senescence-accelerated mouse strain // *J. Exp. Zool.* 1995. Vol. 272. P. 116—122.
- Mockett R. J., Sohal R. S. Temperature-dependent trade-off between longevity and fertility in the *Drosophila* mutant, *methuselah* // *Exp. Gerontol.* 2006. Vol. 41. P. 566—573.
- Modjanova E. A., Bocharova O. A., Malenkov A. G. A system of tissue integration and predisposition to spontaneous tumours // *IARC Sci. Publ.* 1983. N 51. P. 135—140.
- Moechars D., Lorent K., De Strooper B. *et al.* Expression in brain of amyloid precursor protein mutated in the alpha-secretase site causes disturbed behavior, neuronal degeneration and premature death in transgenic mice // *EMBO J.* 1996. Vol. 15. P. 1265—1274.

Montesano R., Bartsch H., Vainio H. et al. Long-Term and Short-Term Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal. (IARC Sci. Publ. N 83). Lyon: IARC, 1986.

Morales C. P., Holet S. E., Ouellette M. et al. Absence of cancer-associated changes in human fibroblasts immortalized with telomerase // *Nature Genetics*. 1999. Vol. 21. P. 115—117.

Moroy T., Fischer P. E., Lee G. et al. High frequency of myelomonocytic tumors in aging E mu L-myc transgenic mice // *J. Exp. Med.* 1992. Vol. 175. P. 313—322.

Moskovitz J., Bat-Noy S., Williams W. M. Methionine sulfoxide reductase (MsrA) is a regulator of antioxidant defense and lifespan in mammals // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001. Vol. 98. P. 12920—12925.

Mostoslavsky R., Chua K. F., Lombard D. B. et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SRT6 // *Cell*. 2006. Vol. 124. P. 315—329.

Muiras M.-L. Mammalian longevity under protection of PARP-1's multi-facets // *Ageing Res. Rev.* 2003. Vol. 2. P. 129—148.

Nabarra B., Casanova M., Paris D. et al. Premature thymic involution, observed at the ultra-structural level, in two lineages of human-SOD-1 transgenic mice // *Mech. Ageing Dev.* 1997. Vol. 96. P. 59—73.

Nabeshima Y. Klotho: a fundamental regulator of aging // *Ageing Res. Rev.* 2002. Vol. 1. P. 627—638.

Napoli C., Martin-Padura I., de Nigris F. et al. Deletion of the p66Shc longevity gene reduces systemic and tissue oxidative stress, vascular cell apoptosis, and early atherogenesis in mice fed a high-fat diet // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100. P. 2112—2116.

Neumann C. A., Krause D. S., Carman C. V. et al. Essential role for the peroxiredoxin *Prdx1* in erythrocyte antioxidant defence and tumour suppression // *Nature*. 2003. Vol. 424. P. 561—565.

Niedernhofer L. J., Garinis G. A., Raams A. et al. A new progeroid syndrome reveals that genotoxic stress suppresses the somatotroph axis // *Nature*. 2006. Vol. 444. P. 1038—1043.

Odagiri Y., Uchida H., Hosokawa M. et al. Accelerated accumulation of somatic mutations in the senescence-accelerated mouse // *Nature Genet.* 1998. Vol. 19. P. 116—117.

Ogonuki N., Inoue K., Yamamoto Y. et al. Early death of mice cloned from somatic cells // *Nat. Genet.* 2002. Vol. 30. P. 253—254.

Ohkusu Tsukada K., Tsukada T., Isobe K. Accelerated development and aging of the immune system in p53-deficient mice // *J. Immunol.* 1999. Vol. 163. P. 1966—1972.

Ota H., Tokunaga E., Chang K. et al. Sirt1 inhibitor, Sirtinol, induces senescence-like growth arrest with attenuated Ras-MAPK signaling in human cancer cells // *Oncogene*. 2006. Vol. 25. P. 176—185.

Pedersen W. A., Mattson M. P. No benefit of dietary restriction on disease onset or progression in amyotrophic lateral sclerosis Cu/Zn-superoxide dismutase mutant mice // *Brain Res.* 1999. Vol. 833. P. 117—120.

Pegg A. E. Repair of O⁶-alkylguanine by alkyltransferases // *Mutat. Res.* 2000. Vol. 462. P. 83—100.

Pinton P., Rimessi A., Marchi S. et al. Protein kinase C β and propyl isomerase 1 regulate mitochondrial effects of the life-span determinant p66^{Shc} // *Science*. 2007. Vol. 315. P. 659—663.

Piskunova T. S., Yurova M. N., Ovsyannikova A. I. et al. Deficiency in poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) accelerates aging and spontaneous carcinogenesis in mice // *Current Gerontol. Geriatr. Res.* Vol. 2008. Article ID 754190. 11 pages. 2008. doi:10.1155/2008/754190.

Pour P., Althoff J., Salmasi S. Z., Stepan K. Spontaneous tumors and common diseases in three types of hamsters. // *J. Natl. Cancer Inst.* 1979. Vol. 63. P. 797.

Powers R. W., Harrison D. E., Flurkey K. Pituitary removal in adult mice increases life span // *Mech. Ageing Dev.* 2006. Vol. 127. P. 658—659.

Qin X., Zhang S., Matsukuma S. et al. Protection against malignant progression of spontaneously developing liver tumors in transgenic mice expressing O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase // *Jpn. J. Cancer Res.* 2000. Vol. 91. P. 1085—1089.

Ray D., Wu A., Wilkinson E. et al. Aging in heterozygous Dnmt1-deficient mice: effect on survival, the DNA methylation genes, and the development of amyloidosis // *J. Gerontol. Biol. Sci.* 2006. Vol. 61A. P. 115—124.

- Ren J., Li Q., Wu S. et al. Cardiac overexpression of antioxidant catalase attenuates aging-induced cardiomyocyte relaxation dysfunction // *Mech. Ageing Dev.* 2007. Vol. 128. P. 276—285.
- Reppert S. M., Weaver D. R. Coordination of circadian timing in mammals // *Nature*. 2002. Vol. 418. P. 935—941.
- Rudic R. D., McNamara P., Curtis A.-M. et al. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis // *PLoS Biology*. 2004. Vol. 2. e377. P. 1893—1988.
- Rudolph K. L., Chang S., Lee H. W. et al. Longevity, stress response, and cancer in aging telomerase-deficient mice // *Cell*. 1999. Vol. 96. P. 701—712.
- Saito M., Saga A., Matsuoka H. Production of a cloned mouse by nuclear transfer from fetal fibroblast cell of a mouse closed colony strain // *Exp. Anim.* 2004. Vol. 53. P. 467—469.
- Saito Y., Nakamura T., Ohyama Y. et al. *In vivo klotho* gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000. Vol. 276. P. 767—772.
- Samper E., Flores J. M., Blasco M. A. Restoration of telomerase activity rescues chromosomal instability and premature aging in *Terc*^{-/-} mice with short telomeres // *EMBO Reports*. 2001. Vol. 2. P. 800—807.
- Sato S., Taketomi M., Nakajima M. et al. Effect of aging on spontaneous micronucleus frequencies in peripheral blood of nine mouse strains // *Mutat. Res.* 1995. Vol. 338. P. 51—57.
- Scherer S. S., Xu Y. T., Nelles E. et al. Connexin32-null mice develop demyelinating peripheral neuropathy // *Glia*. 1998. Vol. 24. P. 8—20.
- Schriner S. E., Linford N. J., Martin G. M. et al. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria // *Science*. 2005. Vol. 308. P. 1909—1911.
- Schriner S. E., Ogburn C. E., Smith A. C. et al. Levels of DNA damage are unaltered in mice overexpressing human catalase in nuclei // *Free Radical Biol. Med.* 2000. Vol. 29. P. 664—673.
- Selman C., McLaren J. S., Meyer C. et al. Life-long vitamin C supplementation in combination with cold exposure does not affect oxidative damage or lifespan in mice, but decrease expression of antioxidant protection genes // *Mech. Ageing Dev.* 2006. Vol. 127. P. 897—904.
- Sharkey F. E., Fogh J. Incidence and pathological features of spontaneous tumors in athymic nude mice // *Cancer Res.* 1979. Vol. 39. P. 833—839.
- Sharpless N. E. *Ink4a/Arf* links senescence and aging // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. P. 1751—1759.
- Shichiri M., Yoshinaga K., Hisatomi H., Sugihara K., Hirata Y. Genetic and epigenetic inactivation of mitotic checkpoint genes hBUB1 and hBUBR1 and their relationship to survival // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 13—17.
- Shimokawa I., Higami Y., Utsuyama M. et al. Life span extension by reduction in growth hormone-insulin-like growth factor-1 axis in a transgenic rat model // *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 160. P. 2259—2265.
- Shiraki-Iida T., Iida A., Nabeshima Y. et al. Improvement of multiple pathophysiological phenotypes of *klotho* (*kl/kl*) mice by adenovirus-mediated expression of the *klotho* gene // *J. Gene Med.* 2000. Vol. 2. P. 233—242.
- Shisa H., Kojima A., Hiai H. Accelerating effect of nude gene heterozygosity on spontaneous AKR thymic lymphomagenesis // *Jpn. J. Cancer Res.* 1986. Vol. 77. P. 568—571.
- Shoji M., Kwarabayashi T., Sato M. et al. Age-related amyloid beta protein accumulation induces cellular death and macrophage activation in transgenic mice // *J. Pathol.* 2000. Vol. 191. P. 93—101.
- Siegel R. M., Katsumata M., Miyashita T. et al. Inhibition of thymocyte apoptosis and negative antigenic selection in *bcl-2* transgenic mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. Vol. 89. P. 7003—7007.
- Skulachev V. P. Programmed death phenomena: from organelle to organism // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 959. P. 214—237.
- Skulachev V. P. The p66shc protein: A mediator of the programmed death of an organism // *IUBMB Life*. 2000. Vol. 49. P. 177—180.
- Skulachev V. P. The programmed death phenomena, aging, and the Samurai law of biology // *Exp. Gerontol.* 2001. Vol. 36. P. 995—1024.

Smith B. A., Edwards M. S., Ballachey B. E. et al. Body weight and longevity in genetically obese and non-obese mice fed fat-modified diets // *Growth Dev. Aging*. 1991. Vol. 55. P. 81—89.

Snibson K. J., Bhatha, P. S., Hardy C. L. High, persistent hepatocellular proliferation and apoptosis precede hepatocarcinogenesis in growth hormone transgenic mice // *Liver*. 1999. Vol. 19. P. 242—252.

Spadling J. W., French J. E., Stasiewicz S. et al. Responses of transgenic mouse lines p53(+/-) and Tg.AC to agents tested in conventional carcinogenicity bioassays // *Toxicol. Sci*. 2000. Vol. 53. P. 213—223.

Staats J. Standardized nomenclature for inbred strains of mice: seventh listing // *Cancer Res*. 1980. Vol. 40. P. 2083—2128.

Steger R. W., Bartke A., Cecim M. Premature aging in transgenic mice expressing growth hormone genes // *J. Repr. Fert. Suppl.* 1993. Vol. 46. P. 61—75.

Stevenson L. E., Fracjelton A. R. Constitutively tyrosine phosphorylated p52Shc in breast cancer cells: correlation with ErbB2 and p66Sch expression // *Breast Cancer Res. Treat.* 1998. Vol. 49. P. 119—128.

Storer J. B. Longevity and gross pathology at death in 22 inbred mouse strains // *J. Gerontol*. 1966. Vol. 21. P. 404—409.

Stutman O. Spontaneous tumors in nude mice: effect of the viable yellow gene // *Exp. Cell. Biol.* 1979. Vol. 47. P. 129—135.

Sugimura Y., Sakurai M., Hayahi N. et al. Age-related changes of the prostate gland in the senescence-accelerated mouse // *Prostate*. 1994. Vol. 24. P. 24—32.

Sujino M., Masumoto K. H., Yamaguchi S. et al. Suprachiasmatic nucleus grafts restore circadian behavioral rhythms of genetically arrhythmic mice // *Curr. Biol.* 2003. Vol. 13. P. 664—668.

Taguchi A., Wartschow L. M., White M. F. Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis // *Science*. 2007. Vol. 317. P. 369—372.

Takeda T. Senescence-accelerated mouse (SAM): a biogerontological resource in aging research // *Neurobiol. Aging*. 1999. Vol. 20. P. 105—110.

Tamashiro K. L. K., Wakayama T., Yamazaki Y. et al. Phenotype of cloned mice: development, behavior, and physiology // *Exp. Biol. Med.* 2003. Vol. 228. P. 1193—1200.

Tatar M., Bartke A., Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals // *Science*. 2003. Vol. 299. P. 1346—1351.

Tayebati S. K. Animal models of cognitive dysfunction // *Mech. Ageing Dev.* 2006. Vol. 127. P. 100—108.

Temme A., Buchmann A., Gabriel H. D. et al. High incidence of spontaneous and chemically induced liver tumors in mice deficient for connexin32 // *Curr. Biol.* 1997. Vol. 7. P. 713—716.

Tong W.-M., Cortes U., Wang Z.-O. Poly (ADP-ribose) polymerase a guardian angel protecting the genome and suppressing tumorigenesis // *Biochim. Biophys. Acta*. 2001. Vol. 1552. P. 27—37.

Tong W.-M., Galendo D., Wang Z.-Q. Role of DNA break-sensing molecule poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) in cellular function and radiation toxicity // *Cold Spring Harbor Symp. Quantitative Biology*. 2000. Vol. 65. P. 583—591.

Tower J. Transgenic methods for increasing *Drosophila* life span // *Mech. Ageing Dev.* 2000. Vol. 118. P. 1—14.

Transgenic Animal Mutagenicity Assays (Environmental Health Criteria 233). Geneva: WHO, 2006. 298 p.

Trifunovic A., Wredenberg A., Falkenberg M. et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase // *Nature*. 2004. Vol. 429. P. 417—423.

Trinei M., Giorgio M., Cicalese A. et al. A p53-p66Shc signalling pathway controls intracellular redox status, levels of oxidation-damaged DNA and oxidative stress-induced apoptosis // *Oncogene*. 2002. Vol. 21. P. 3872—3878.

Turek F. W., Joshi C., Kohsaka A. et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice // *Science*. 2005. Vol. 308. P. 1043—1045.

Turrens J. F., Boveris A. Generation of superoxide anion by the NADH dehydrogenase of bovine heart mitochondria // *Biochem. J.* 1996. Vol. 320. P. 421—427.

- Tyner S. D., Venkatachalam S., Choi J. *et al.* p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes // *Nature*. 2002. Vol. 415. P. 45—53.
- Valleix S., Jeanny J. C., Elsevier S. *et al.* Expression of human F8B, a gene nested within the coagulation factor VIII gene, produces multiple eye defects and developmental alterations in chimeric and transgenic mice // *Hum. Mol. Genet.* 1999. Vol. 8. P. 1291—1301.
- Van de Ven M., Andressoo J.-O., Holcomb V. B. *et al.* Extended longevity mechanisms in short-lived progeroid mice: identification of a preservative stress response associated with successful aging // *Mech. Ageing Dev.* 2007. Vol. 128. P. 58—63.
- Van Remmen H., Ikeno Y., Hamilton M. *et al.* Life-long reduction in MnSOD activity results in increased DNA damage and higher incidence of cancer but does not accelerate aging // *Physiol. Genomics*. 2003. Vol. 16. P. 29—37.
- Van Steeg H., Klein H., Beems R. B., van Kreijl C. F. Use of DNA repair-deficient XPA transgenic mice in short-term carcinogenicity testing // *Toxicol. Pathol.* 1998. Vol. 26. P. 742—749.
- Van Steeg H., Mullenders L. H. F., Vijg J. Mutagenesis and carcinogenesis in nucleotide excision repair-deficient XPA knock out mice // *Mutat. Res.* 2000. Vol. 450. P. 167—180.
- Vermulst M., Bielas J. H., Kujoth G. C. *et al.* Mitochondrial point mutation do not limit the natural lifespan of mice // *Nat. Genet.* 2007. March 4. doi:10.1038/ng1988.
- Vijg J. Somatic mutations and aging: a re-evaluation // *Mutat. Res.* 2000. Vol. 447. P. 117—135.
- Vogel H., Lim D.-S., Karsenty G. *et al.* Deletion of Ku80 causes early onset of senescence in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96. P. 10770—10775.
- Walter C. A., Grabowski D. T., Street K. A. *et al.* Analysis and modulation of DNA repair in aging // *Mech. Ageing Dev.* 1997. Vol. 98. P. 203—222.
- Wang J., Hannon G. J., Beach D. H. Risky immortalization by telomerase // *Nature*. 2000. Vol. 405. P. 755—756.
- Wang Y. A., Elson A., Leder P. Loss of p21 increases sensitivity to ionizing radiation and delays the onset of lymphoma in atm-deficient mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. Vol. 94. P. 14590—14595.
- Wang Z.-Q., Auer B., Stingl L. *et al.* Mice lacking ADPRT and poly(ADP-ribosyl)ation develop normally but are susceptible to skin disease // *Genes Dev.* 1995. Vol. 9. P. 509—520.
- Ward A., Bates P., Fisher R. *et al.* Disproportionate growth in mice with Igf-2 transgenes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994. Vol. 91. P. 10365—10369.
- Warner H. R., Ingram D., Miller R. A. *et al.* Program for testing biological interventions to promote health aging // *Mech. Ageing Dev.* 2000. Vol. 155. P. 199—208.
- Waxler S. H., Brecher G., Beal S. L. The effect of fat-enriched diet on the incidence of spontaneous mammary tumors in obese mice // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1979. Vol. 162. P. 365—368.
- Whytaker Azmitia P. M., Wingate M. *et al.* Transgenic mice overexpressing the neurotrophic factor S-100 show neuronal cytoskeletal and behavioral signs of altered aging processes: implications for Alzheimers disease and Down's syndrome // *Brain Res.* 1997. Vol. 776. P. 51—60.
- Williams G. C. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // *Evolution*. 1957. Vol. 11. P. 398—411.
- Wolf E., Kahnt E., Ehrlein J. Effects of long-term elevated serum levels of growth hormone on life expectancy of mice: lessons from transgenic animal models // *Mech. Ageing Dev.* 1993. Vol. 68. P. 71—87.
- Wright W. E., Shay J. W. Telomere dynamics in cancer progression and prevention: fundamental differences in human and mouse telomere biology // *Nature Medicine*. 2000. Vol. 6. P. 849—851.
- 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. Vol. 34. P. 81—87.
- Wynford-Thomas D. Cellular senescence and cancer // *J. Pathol.* 1999. Vol. 187. P. 100—111.
- Xie H. Q., Hu V. W. Modulation of gap junction in senescent endothelial cells // *Exp. Cell. Res.* 1994. Vol. 214. P. 172—176.
- Yamaguchi H., Calado R. T., Ly H. *et al.* Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia // *New Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 1413—1424.

Yamasaki H., Krutovskikh V., Mesnil M. et al. Role of connexin (gap junction) genes in cell growth control and carcinogenesis // *C. R. Acad. Sci. III* .1999. Vol. 322. P. 151—159.

Yang A., Walker N., Bronson R. et al. p73-deficient mice have neurological, pheromonal and inflammatory defects but lack spontaneous tumours // *Nature*. 2000. Vol. 404. P. 99—103.

Yang F., Ueda K., Chen P. et al. Plaque-associated (-synuclin (NACP) pathology in aged transgenic mice expressing amyloid precursor protein // *Brain Res*. 2000. Vol. 853. P. 381—383.

Yegorov Y. E., Semenova I. V., Karachentsev D. N. et al. Senescent accelerated mouse (SAM): a model that binds in vivo and in vitro aging // *J. Anti-Aging Med*. 2001. Vol. 4. P. 39—47.

Yoshida T., Kondo N., Oka S. et al. Thioredoxin-binding protein-2 (TBP-2): its potential roles in the aging process // *Biofactors*. 2006. Vol. 27. P. 47—51.

Zhang Y., Chong E., Herman B. Age-associated increases in the activity of multiple caspases in Fischer 344 rat organs // *Exp. Gerontol*. 2002. Vol. 37. P. 777—789.

Zhang Y., Herman B. Ageing and apoptosis // *Mech. Ageing Dev*. 2002a. Vol. 123. P. 245—260.

Zhou T., Edwards C. K., Mountz J. D. Prevention of age-related T-apoptosis defect in CD2-fas-transgenic mice // *J. Exp. Med*. 1995. Vol. 182. P. 129—137.

Глава 13

ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК 5-БРОМОДЕЗОКСИУРИДИНОМ УСКОРЯЕТ СТАРЕНИЕ *IN VIVO* И *IN VITRO*

Я хотел бы распутать узлы...
Неужели там только ошибки?

Иннокентий Анненский

13.1. ВВЕДЕНИЕ

Среди современных теорий старения превалирует представление о том, что старение является следствием взаимодействия различных эндогенных и экзогенных повреждающих агентов с генетическим материалом клетки и постепенного накопления случайных мутаций в геноме соматических клеток (см. главу 2). С открытием онкогенов и антионкогенов мутационная теория канцерогенеза, выдвинутая Т. Н. Boveri в 1914 г., получила серьезные подтверждения (Hanahan, Weinberg, 2000). Вместе с тем до последнего времени не было прямых доказательств того, что одного лишь избирательного повреждения ДНК достаточно для инициации канцерогенеза химическими агентами или радиацией, поскольку эти агенты могут одновременно повреждать РНК и белки, что также может быть начальным звеном многостадийного процесса канцерогенеза (Singer, Gruneberger, 1983). Некоторые биологические свойства синтетического аналога тимидина 5-бромодезоксиуридина (БДУ) позволяют предполагать, что этот агент может служить адекватным средством для изучения роли избирательного повреждения ДНК в процессах старения и канцерогенеза (Анисимов, 1997; Анисимов и др., 1998). БДУ широко применяется в лабораторных исследованиях для определения интенсивности синтеза ДНК, при изучении сестринских хроматидных обменов, анализе кинетики клеточных популяций и др.

13.2. МУТАГЕННЫЙ ЭФФЕКТ 5-БРОМОДЕЗОКСИУРИДИНА

В свободном состоянии БДУ находится преимущественно в кетоформе и включается в ДНК на место тимидина во время ее репликации. Показано также, что БДУ, находясь в своей редкой енольной форме, может также включаться и на место цитидина, что косвенно подтверждается значительно более низким уровнем замещения им цитидина в ДНК по сравнению с замещением тимидина (Morris, 1991).

Включаясь вместо тимидина в ДНК, БДУ, вследствие равенства ван-дер-ваальсовых радиусов атома брома БДУ и метильной группы тимидина, не «узнается» ферментами репарации и длительно персистирует в различных органах и тканях организма (Ward et al., 1991), что меняет элементарность и приводит к точечным мутациям и нестабильности генома в целом. При относительно редком включении БДУ на место цитозина во время дальнейших репликаций ДНК он может «исправить» свою пару, присоединив вместо гуанина, образующего в норме пару с цитидином, аденин. Такие мутации называются «ошибками включения». Было установлено, что мутагенные свойства БДУ определяются уровнем замещения 5-бромоурацилом тимина в ДНК (Kaufman, 1988).

У разных видов живых существ преобладает тот или иной вид мутаций, индуцируемых БДУ. Так, у фага Т4 БДУ вызывает сравнительно мало мутаций, большинство которых — транзиции ГЦ→АТ, тогда как у фага S13 большинство составляют транзиции АТ→ГЦ; у *E. coli* до 95 % индуцируемых мутаций представлены транзициями АТ→ГЦ (Kaufman, 1988).

У млекопитающих до 95 % индуцируемых БДУ мутаций также представлено транзициями АТ→ГЦ (Ruffolo, Ferm, 1985). Такой характер транзиций обусловлен «предпочтением» БДУ аденина, а также тем обстоятельством, что «ошибки включения» требуют постоянного присутствия свободного (т. е. не включенного в ДНК) БДУ. Транзиции от АТ к ГЦ могут происходить и после удаления последнего. Частота мутаций и их направление зависят от состава соседних кодонов. Транзиции ГЦ→АТ наблюдались практически исключительно в последовательностях с двумя близлежащими молекулами гуанина, и в более чем 90 % случаев гуанин, вовлеченный в мутацию, находился с 3' конца ДНК (Davidson et al., 1988).

В мезенхимальных опухолях почек, индуцированных неонатальным введением БДУ крысам, обнаружены как мутации ГГТ—ГАТ в 12 кодоне онкогена *Ki-ras*, так и дикий тип последовательности в кодонах 10—13 (Calvert et al., 1996).

Наряду с точечными транзициями оснований присутствие БДУ в ДНК изменяет ее некоторые физико-химические свойства (конформацию, ионную силу, термостабильность), угнетает синтез ДНК, РНК, что также приводит к синтезу большого числа аномальных белков. Было показано, что БДУ может усиливать связи как протеинового комплекса с ДНК, так и внутри ДНК за счет образования более сильных водородных связей в парах БДУ—белок, БДУ—тимидин, БДУ—БДУ, образующихся аналогично тимидиновым димерам (Cullen, Bick, 1976).

Имеются данные об угнетающем влиянии БДУ на синтез ДНК при замещении им тимидина в ДНК более чем на 10—20 %, что может приводить к замедлению продвижения клеток по митотическому циклу (Morris, 1991). При замещении в ДНК дрозофил БДУ тимидина более чем на 60 % происходит нарушение синтеза и РНК, в результате чего изменяется качественный состав белков. Не включенный в ДНК (свободный) БДУ угнетает синтез ДНК, а также существенно влияет на различные метаболические процессы в ядре, что

приводит к нарушениям состава дезоксирибонуклеозидного пула, также ведущего к неправильному спариванию оснований ДНК, т. е. точечным мутациям (Morris, 1991).

13.3. ЭКСПРЕССИЯ ИНДУЦИРУЕМЫХ 5-БРОМОДЕЗОКСИУРИДИНОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Вызываемые БДУ мутации в ДНК носят разнонаправленный характер и могут приводить как к угнетению, так и к экспрессии генов (Morris, 1991). При введении БДУ мышам BALB/c, подвергшимся предварительному воздействию карбоната хлора, в их гепатоцитах происходит быстрая экспрессия всех эндогенных вирусов. БДУ может изменять экспрессию генов, кодирующих гистиотипические свойства дифференцированных тканей *in vivo*. БДУ ингибирует экспрессию гена *c-myc* и стимулирует дифференцировку клеток линии HL-60 (Morris, 1991).

Реализация описанных выше молекулярно-генетических изменений, вызываемых БДУ, на клеточном уровне проявляется в индукции сестринских хроматидных обменов (СХО) и хромосомных aberrаций (ХА). Показано, что БДУ включается преимущественно в раннереплицируемые участки ДНК, специфичные в отношении хромосомного мутагенеза. В многочисленных работах как *in vitro*, так и *in vivo* установлено, что количество СХО и ХА увеличивается пропорционально дозе БДУ (Morris, 1991). При введении БДУ в дозе меньшей, чем 4 мг/кг массы животного, уровень индуцируемых им СХО через 9 ч после введения варьировал в зависимости от линии мышей, а в дозе большей, чем 1 г/кг БДУ, угнетал клеточную репликацию. У крыс, подвергшихся неонатальному воздействию БДУ, в трехмесячном возрасте обнаружено удвоение частоты ХА в лимфоцитах периферической крови (Anisimov, Osipova, 1992). Данные об особенностях СХО и ХА, индуцируемых БДУ у мышей разных линий и в клетках млекопитающих, обобщены в обзоре (Morris, 1991).

Неонатальное введение БДУ мышам и крысам приводит к задержке дифференцировки и развитию мелкокистозных изменений в слюнных железах, почках, нарушению кератинизации, замедлению развития яичек и ослаблению сперматогенеза, задержке развития конечностей с уменьшением количества нервных окончаний и васкуляризации, спонгиозу печени и селезенки, уменьшению массы тела и органов (Napalkov et al., 1989; Anisimov, Osipova, 1992, 1993a; Anisimov, 1994). При введении БДУ беременным самкам мышей у потомства развились аномалии задних конечностей, а у потомства сирийских хомячков наблюдались энцефалоцеле, дефекты ребер, микрофтальмия, деформации хвоста, полидактилия и задержка развития (Ruffolo, Fern, 1985). У потомков крыс, подвергшихся неонатальному воздействию БДУ, наблюдалось появление множественных аномалий развития: недоразвитие конечностей, отсутствие хвоста и пальцев, облысение, микрофтальмия, кистозные изменения в почках (Napalkov et al., 1989; Anisimov, Osipova, 1993a).

13.4. ВЛИЯНИЕ 5-БРОМОДЕЗОКСИУРИДИНА НА ПРОЦЕСС СТАРЕНИЯ

13.4.1. Опыты *in vivo*

Индукция БДУ точечных мутаций в генетическом аппарате может приводить либо к ускоренному старению клеток и, следовательно, всего организма в целом, либо к скачкообразному увеличению биологического возраста (по типу сдвига). А. И. Потапенко и соавт. (1998) установили, что присутствие БДУ в питательной среде для *D. melanogaster* может укорачивать продолжительность их жизни. При этом БДУ усиливал сокращающее продолжительность жизни насекомых действие облучения в дозах 150—500 Гр. На основании анализа кривых выживаемости популяций дрозофил авторы пришли к выводу о развитии у них при облучении синдрома преждевременного старения и его усилении постоянным введением БДУ в питательную среду.

При введении крысам на 1-е или 1, 3 и 5-е сутки жизни БДУ в дозах от 1.6 до 12.8 мг на животное наблюдалось значительное и пропорциональное дозе агента укорочение продолжительности их жизни (Craddock, 1981). Автор пришла к выводу, что раннее постнатальное введение БДУ вызывает у животных синдром преждевременного старения за счет индуцируемых им метаболических и ферментных нарушений.

В наших исследованиях было изучено влияние неонатального введения БДУ на продолжительность жизни крыс и мышей (Napalkov et al., 1989; Anisimov, Osipova, 1992a, 1993a; Анисимов, 1997) и было установлено, что БДУ достоверно уменьшает среднюю продолжительность жизни животных, причем этот эффект был пропорционален его дозе (табл. 13.1). При этом наблюдалось существенное ускорение старения в подопытных группах. Так, если показатель скорости популяционного старения α , рассчитанный по формуле Гомпертца, для контрольной группы составил $2.4 \pm 0.03 \times 10^{-3}$ сут.⁻¹, то для группы крыс, подвергшихся 4-кратному неонатальному воздействию БДУ, этот показатель составил $4.7 \pm 0.21 \times 10^{-3}$ сут.⁻¹ ($p < 0.05$). Введение БДУ сокращало и продолжительность жизни мышей — до конца срока наблюдения (1.5 года) дожило только 61.8 % животных этой группы, по сравнению с 97 % в контрольной группе (Осипова, Анисимов, 1992).

Изучение возрастной динамики эстральной функции самок крыс показало, что неонатальное введение БДУ приводит не к скачкообразному, а к постепенному и более раннему наступлению ее обычных возрастных нарушений (персистирующего эструса и анэструса). Так, если в контрольной группе в возрасте 3, 12 и 21 месяца относительное количество крыс с иррегулярными эстральными циклами составляло 0, 15 и 47 % соответственно, то в группе крыс, которым неонатально ввели БДУ, соответствующие показатели составили 0, 35 и 70 %. Изучение гонадотропной функции гипофиза

Таблица 13.1

**Влияние неонатального введения 5-бромодезоксиуридина
на продолжительность жизни крыс**

Группа	Пол	Число живот- ных	Продолжительность жизни, сут.		Авторы
			средняя, М ± m	макси- мальная	
Контроль	Самцы	71	779 ± 16	1095	Anisimov, Osipova, 1993 Anisimov, 1995
БДУ 3.2 мг		14	460 ± 56*	883	
БДУ 6.4 мг		32	536 ± 35*	862	
БДУ 12.8 мг		85	633 ± 19*	910	
F1		42	708 ± 22**	903	
Контроль	Самки	79	722 ± 15	1013	Anisimov, Osipova, 1992
БДУ 3.2 мг		13	557 ± 55*	846	
БДУ 6.4 мг		27	646 ± 34*	874	
БДУ 12.8 мг		107	569 ± 15*	853	
F1		46	670 ± 19***	878	
Контроль	Самцы	59	773 ± 23	1095	
БДУ 6.4 мг		24	536 ± 35*	862	
БДУ 12.8 мг		116	476 ± 16*	910	
Контроль	Самки	39	752 ± 24	1013	
БДУ 6.4 мг		28	646 ± 34**	834	
БДУ 12.8 мг		112	551 ± 15*	853	

Примечание. Различие с контролем достоверно: * — $p < 0.001$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.05$.

показало, что у крыс, подвергшихся неонатальному воздействию БДУ, происходит более быстрое снижение продукции ФСГ гипофизом, чем в контроле. При этом было установлено, что эти нарушения определяются развивающимися под влиянием БДУ постепенными и более ранними, чем в контроле, возрастными изменениями центральных (гипоталамических) звеньев регуляции репродуктивной функции (Anisimov, Osipova, 1992). У животных также увеличивалась частота хромосомных aberrаций и наблюдалось более частое и раннее, чем в контроле, развитие новообразований (см. ниже). Эти наблюдения, а также анализ кривых выживаемости и расчеты параметров скорости старения животных, подвергавшихся воздействию БДУ, позволяют предполагать, что использованная модель может рассматриваться как модель ускоренного старения, а полученная совокупность фактов может служить серьезным аргументом в пользу мутационной теории старения. Нестабильность генома, развивающаяся у животных, подвергшихся неонатальному воздействию БДУ, по-видимому, является тем первичным механизмом, который определяет развитие процесса ускоренного старения (Anisimov, 1994). Таким образом, в опытах *in vivo* с БДУ впервые получены убедительные доказательства, что избирательного повреждения ДНК доста-

точно для ускорения процесса старения. Было также установлено, что БДУ при его неонатальном введении крысам уменьшает продолжительность жизни потомства, при этом скорость развития нарушений репродуктивной функции у крыс-потомков была большей, чем в родительском поколении (Anisimov, Osipova, 1993a).

13.4.2. Опыты *in vitro*

Выводы, полученные в опытах *in vivo*, были подтверждены исследованиями *in vitro*. Добавление БДУ в культуру клеток приводило к их быстрому репликативному старению, о чем судили по появлению маркера клеточного старения β -галактозидазы (Michichita et al., 1999; Suzuki et al., 2001, 2001a). В иммортализованных клетках человека HeLa под влиянием БДУ быстро индуцировались мРНК фибронектина, коллагеназы I и $p21^{waf1/sdi-1}$, а также наблюдались изменения маркера смертности морталина от иммортантного типа в сторону мортального типа. Линии клеток человека, характеризовавшиеся отсутствием функционирующих генов $p21^{waf1/sdi-1}$, $p16^{ink4a}$ или $p53$, реагировали на добавление БДУ аналогичным образом. Активность теломеразы была подавлена в этих клеточных линиях, но при этом БДУ не вызывал ускоренного укорочения теломер в опухолевых линиях клеток (Michishita et al., 1999; Suzuki et al., 2001). Эти наблюдения свидетельствуют о том, что введение БДУ вызывает как в нормальных, так и в иммортализованных клетках фенотипические изменения, подобные клеточному старению, возможно, активируя общий механизм, существующий в обоих типах клеток. Продолжая исследования в этом направлении, та же группа установила, что БДУ активирует молчащие трансгены, интегрированные клетками HeLa (Suzuki et al., 2001a). С помощью кДНК-микрочиповой технологии был изучен также уровень экспрессии генов в клетках HeLa и в клетках TIG7 — нормальных фибробластах человека (Suzuki et al., 2002). Оказалось, что в нормальных фибробластах БДУ индуцирует примерно половину из 478 генов, индуцированных в клетках HeLa, из 800 изученных. Наибольшие изменения выявлены в экспрессии генов, регулирующих состав клеточного матрикса, клеточный цикл и внутриклеточные ростовые факторы (Suzuki et al., 2002). В другой работе на культуре клеток HeLa также с помощью ДНК-микрочипов был идентифицирован 191 ген, чья экспрессия изменялась более чем в 4 раза по сравнению с контролем (Minagawa et al., 2004). Среди них была увеличена экспрессия генов белков 1, 3, 4, связывающих инсулиноподобный фактор роста, гена ламинина α -4, генов, регулирующих клеточное деление, межклеточные взаимодействия, цитоскелет и биосинтез белков.

По мнению А. М. Оловникова (2005) старение *in vitro* под влиянием БДУ напоминает тот тип клеточного старения, который инициируется в клетках токсическими агентами или сильным окислительным стрессом и которое может наступать не только после истощения клеткой своего реп-

ликативного потенциала, но и вне зависимости от величины лимита Хей-флика и соответственно от длины теломер. Он полагает, что эффект вызываемого БДУ клеточного старения (клеточного «одряхления») в культуре не может быть использован для объяснения старения организма *in vivo*. А. М. Оловников (2005) указывает, что число мутаций, индуцируемых БДУ при воздействии *in vivo*, достаточно для инициации неопластического процесса, но недостаточно для инициации процесса старения. В цитируемой работе он развивает гипотезу о ключевой роли индуцируемого БДУ укорочения коротких линейных молекул редусомной ДНК (см. главу 2) в процессе вызываемого этим агентом ускоренного старения организма.

13.5. КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ 5-БРОМОДЕЗОКСИУРИДИНА

В опытах *in vitro* было установлено, что добавление БДУ в питательную среду с последующим ультрафиолетовым облучением вызывает неопластическую трансформацию эмбриональных клеток сирийского хомячка (Barrett et al., 1978), что, по мнению авторов, свидетельствует о достаточности изменений лишь в основаниях ДНК для инициации неопластической трансформации. В дальнейшем была выявлена отчетливая зависимость возникновения хромосомных aberrаций и морфологических изменений клеток от времени воздействия (стадии клеточного цикла), дозы БДУ и облучения (Monier et al., 1977; Morris, 1991). Авторы предположили, что вследствие потери брома под влиянием ультрафиолетового облучения БДУ превращается в урацил в ДНК, и в конечном счете этот механизм определяет возникновение точечной мутации.

В 1964 г. J. Di Paolo первым предпринял попытку выявить канцерогенность БДУ в опытах с ранним постнатальным введением этого вещества. У 59 мышей линии А, получивших на 1-е сутки жизни 1 мг БДУ, через неделю после рождения — 4 мг, а через 2, 3, 4, 5 и 6 недель — по 5 мг БДУ на инъекцию подкожно и умерщвленных в возрасте 8 месяцев, была выявлена 1 аденокарцинома и 6 аденом легких, тогда как в контроле аденомы легких развились у 6 из 70 мышей ($p > 0.05$). N. Trainin и соавт. (1964) в том же году опубликовали результаты исследования возможности инициации канцерогенеза кожи аналогами оснований ДНК (в том числе и БДУ) с последующей промоцией 5%-ным кротоновым маслом. Однако и в этом опыте не было выявлено канцерогенного действия БДУ из-за серьезных методических недочетов, в частности недостаточных сроков наблюдения за животными.

V. Craddock (1981) сообщила об отсутствии канцерогенного эффекта БДУ при его введении крысам на 1-е сутки в дозах от 1.6 до 6.4 мг или при введении на 1-е сутки 6.4 мг, на 3 и 5-е сутки по 3.2 мг БДУ (суммарная доза — 12.8 мг на животное). Однако в каждой подопытной группе в этом опыте было от 6 до 15 крыс, что явно недостаточно для выявления канцерогенности

агента. Не наблюдалось возникновения опухолей и у взрослых самок крыс, которым БДУ в дозе 500 мг/кг вводили после частичной гепатэктомии. Однако и в этом опыте было слишком малое число животных. Этой же причиной следует объяснить негативные результаты опубликованных в 1985 г. опытов Е. С. Мануиловой и соавт. (1985), в которых для выявления иницирующего канцерогенез действия БДУ применили тест *in vitro*—*in vivo*.

Впервые доказательства канцерогенности БДУ в опытах *in vivo* были получены Н. П. Напалковым и соавт. (Napalkov et al., 1989). Было обнаружено, что БДУ, введенный в разовой дозе 3.2 мг крысам на 1, 3, 7 и 21-е сутки жизни, т. е. в неонатальном периоде, когда наиболее высока пролиферативная активность тканей, оказывает канцерогенный эффект, проявляющийся в повышении при сравнении с интактным контролем частоты и множественности возникновения доброкачественных и злокачественных опухолей, а также сокращении латентного периода их развития. У самок увеличивалась по сравнению с контролем частота опухолей яичников, матки и мягких тканей, выявлялись опухоли, которые крайне редко встречались у крыс использованной разводки. У самцов неонатальное введение БДУ привело к развитию опухолей яичек и щитовидной железы, почек, мягких тканей. В дальнейшем эти результаты были воспроизведены, и, кроме того, мы установили, что канцерогенный эффект БДУ проявляется и у мышей, пропорционален его дозе (Anisimov, 1994, 1995) и передается потомству (Anisimov, Osipova, 1993a) (табл. 13.2).

Канцерогенный эффект БДУ проявлялся у самцов и самок крыс как достоверным увеличением частоты новообразований, свойственных использованной линии крыс, так и возникновением редких опухолей. При этом уменьшался латентный период опухолей и более часто по сравнению с контролем наблюдалось их озлокачествление. Необходимо отметить также отсутствие выраженной тропности канцерогенного действия БДУ к какому-либо органу или ткани. Это наблюдение свидетельствует в пользу предположения, что канцерогенное действие БДУ обусловлено не столько изменениями в определенных генах, сколько развитием нестабильности генома в целом. Данные о том, что у крыс, подвергшихся неонатальному воздействию БДУ, в трехмесячном возрасте имеет место удвоение частоты ХА в лимфоцитах периферической крови, не противоречат такой точке зрения (Anisimov, Osipova, 1992).

В 12-м и 61-м кодонах онкогена *Ki-ras* в мезенхимальных опухолях почек, индуцированных введением БДУ, нами были обнаружены точечные мутации (Calvert et al., 1996). При этом было установлено отсутствие единого механизма активации *Ki-ras* в этих опухолях и, более того, возникновение трансверзий пар оснований, нехарактерных для непосредственного действия БДУ на ДНК. Эти данные свидетельствуют о том, что активация онкогена *Ki-ras* обусловлена не прямым включением БДУ в ключевой кодон и вызванных непосредственно им мутаций в месте включения, а является вторичным событием, следствием развившейся нестабильности генома. Каков характер мутаций в новообразованиях других локализаций, развившихся у крыс, которым неонатально вводили БДУ, остается пока не исследованным.

Таблица 13.2

**Влияние неонатального введения 5-бромодезоксиуридина
на развитие спонтанных и индуцированных опухолей у крыс и мышей**

Группа	Пол	Число животных	Число животных с опухолями, %	Число опухолей на 1 животное	Авторы
Крысы					
Контроль	Самцы	59	11 (18.6)	0.27	Anisimov, Osipova, 1992
БДУ 6.4 мг		22	9 (40.9)*	0.50	
БДУ 12.8 мг		99	36 (36.4)	0.56	
Контроль	Самки	39	14 (35.9)	0.53	
БДУ 6.4 мг		27	13 (48.1)	0.85	
БДУ 12.8 мг		104	56 (53.8)*	0.81	
Контроль	Самцы	71	15 (21.1)	0.28	Anisimov, 1995
БДУ 3.2 мг		14	4 (28.6)	0.50	Anisimov, Osipova, 1993
БДУ 6.4 мг		32	19 (31.3)	0.53	
БДУ 12.8 мг		85	25 (41.2)*	0.41	
F1		42	23 (54.8)	1.02	
Контроль	Самки	79	35 (44.3)	0.80	
БДУ 3.2 мг		13	7 (53.8)	1.08	
БДУ 6.4 мг		29	13 (44.8)	1.00	
БДУ 12.8 мг		107	58 (55.0)	0.83	
F1		46	38 (82.6)*	1.52	
Контроль	Самцы	136	37 (27.2)	0.29	Napalkov et al., 1989
БДУ		54	30 (55.6)*	0.76	
БДУ + ОРО-1		15	9 (60.0)*	0.93	
ОРО-1		17	10 (58.8)*	0.71	
БДУ + ГНЭ		50	13 (26.0)	0.42	
ГНЭ		45	11 (24.4)	0.31	
Контроль	Самки	137	65 (47.4)	0.77	
БДУ		55	35 (63.6)	1.15	
БДУ + ОРО-3		21	18 (85.7)*	1.76	
ОРО-3		22	18 (81.8)*	1.82	
БДУ + ТОТ		57	40 (70.2)*	1.33	
ТОТ		43	17 (39.5)	0.44	
Контроль	Самцы	40	9 (22.5)	0.28	Anisimov, Osipova, 1992
БДУ		29	6 (20.7)	0.24	
БДУ + ОРО		40	32 (80.0)*	1.40	
ОРО		35	19 (54.3)*	0.94	
Контроль	Самки	39	14 (35.9)	0.56	
БДУ		58	30 (51.7)	0.69	
БДУ + ОРО		35	30 (85.7)*	2.11	
ОРО		35	27 (77.1)*	1.80	

Таблица 13.2 (продолжение)

Группа	Пол	Число живот-ных	Число животных с опухолями, %	Число опухолей на 1 жи-вотное	Авторы
Контроль	Самцы	40	9 (22.5)	0.28	Осипова, Анисимов, 1992
БДУ		29	18 (66.7)	0.93	
БДУ + НММ		43	37 (86.0)*	1.81	
НММ		43	37 (86.0)*	0.94	
Контроль	Самки	39	14 (35.9)	0.56	
БДУ		58	30 (51.7)	0.69	
БДУ + НММ		33	27 (81.8)*	2.48	
НММ		25	19 (76.0)*	2.36	
Мыши					
Контроль	Самцы	31	1 (3.2)	0.03	Anisimov, Osipova, 1992
БДУ		31	4 (12.9)	0.16	
БДУ + уретан		34	32 (94.1)*	9.00	
Уретан		36	24 (66.7)*	3.58	
Контроль	Самки	35	4 (11.4)	0.14	
БДУ		32	8 (25.0)	0.22	
БДУ + уретан		34	25 (73.0)*	4.99	
Уретан		32	18 (56.3)*	1.86	
Контроль	Самцы	30	0	0	Анисимов, Шейко, 1992
БДУ		68	0	0	
БДУ + ТФА		23	13 (56.5)*	0.57	
ТФА		43	9 (20.7)*	0.21	
Контроль	Самки	30	0	0	
БДУ		84	0	0	
БДУ + ТФА		53	28 (52.8)*	0.53	
ТФА		41	15 (36.6)*	0.37	
Контроль	Самки	40	10 (25.0)	0.28	Осипова, Анисимов, 1992
БДУ		31	14 (45.2)*	0.48	
БДУ + ЭБ		36	30 (83.3)*	1.06	
ЭБ		38	19 (50.0)*	0.55	

Примечание. НММ — N-нитрозометилмочевина, 50 мг/кг внутривенно; ОРО-1 — общее рентгеновское облучение (1.5 Гр) в возрасте 1 мес., ОРО-3 — в возрасте 3 мес.; ТОТ — трансплантация яичника в хвост после овариэктомии; ГНЭ — геминефрэктомия; ЭБ — эстрадиол-бензоат; ТФА — 12-O-тетрадеканол-13-форбол ацетат; * — различие с соответствующим контролем достоверно, $p < 0.05$.

13.6. 5-БРОМОДЕЗОКСИУРИДИН КАК ИНИЦИАТОР В МОДЕЛЯХ ДВУХСТАДИЙНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Для выяснения тканеспецифичности инициирующего действия БДУ в серии экспериментов была использована схема, в которой после неонатального воздействия БДУ животные (крысы и мыши) подвергались воздействию второго агента как с выраженной органотропностью, так и без нее. В качестве второго воздействия были использованы у крыс: общее рентгеновское облучение (ОРО), N-нитрозометилмочевина (НММ), геминефрэктомия, аутотрансплантация яичника в хвост овариоэктомизированным крысам (ТОТ) с целью индукции у них синдрома персистирующего эструса, и у мышей: уретан, эстрадиол-бензоат и 12-О-тетрадеканойлфоробол-13-ацетат (ТФА) (табл. 13.2).

Частота злокачественных новообразований у самцов крыс, подвергшихся неонатальному воздействию БДУ и последующему введению НММ в возрасте 3 месяцев, значительно увеличивалась по сравнению с животными, которым вводили только БДУ (Anisimov, 1995a). При этом частота мезенхимальных опухолей почек, аденокарцином толстой кишки и лейкозов была значительно большей у крыс, получавших БДУ + НММ, чем у подвергавшихся воздействию одного НММ. Только в первой из всех групп крыс развились новообразования преджелудка и лейдигомы яичек. У самок крыс, которым вводили БДУ + НММ, только НММ или БДУ, и в контроле частота злокачественных опухолей составила соответственно 67, 52, 10 и 8 %. Частота аденокарцином молочной железы и опухолей яичников была существенно большей в группе самок крыс, подвергшихся воздействию БДУ и НММ, чем в группе животных, получавших только НММ. Таким образом, неонатальное воздействие БДУ увеличивало чувствительность к действию этого алкилирующего канцерогена и расширяло спектр индуцируемых им новообразований. Необходимо подчеркнуть, что этот эффект сохранялся при воздействии НММ в возрасте 15 месяцев (Anisimov, 1995a).

Индукция синдрома постоянного эструса у самок крыс, подвергшихся неонатальному воздействию БДУ, привела к существенному увеличению множественности развития опухолей, частоты возникновения опухолей яичников и полипов матки по сравнению с крысами, получавшими только БДУ, или с индуцированным постоянным эструсом (Napalkov et al., 1989). Более того, наблюдалось развитие злокачественных новообразований матки, яичников и щитовидной железы, которые не возникали при том или ином изолированном воздействии. Таким образом, неонатальное воздействие БДУ существенно увеличивало чувствительность органов репродуктивной системы (матки и яичников) к стимулирующему действию нарушенного гормонального равновесия на канцерогенез.

Учитывая данные о существенных различиях чувствительности различных органов неполовозрелых и взрослых животных к действию ионизирующей радиации (Anisimov, 1987), мы подвергли общему рентгеновскому об-

лучению в дозе 1.5 Гр крыс, неонатально получавших БДУ в возрасте 1 или 3 месяцев (Narpalkov et al., 1989; Anisimov, Osipova, 1993). Комбинированное воздействие БДУ и общего рентгеновского облучения в возрасте 1 месяца привело у самок к существенному увеличению частоты опухолей по сравнению с крысами, подвергшимися воздействию только БДУ или облучению. У самцов совместное применение БДУ и облучения привело лишь к расширению спектра развившихся новообразований по сравнению с любой другой сравниваемой группой. Когда же самцов крыс, неонатально получивших БДУ, облучили в возрасте 3 месяцев, наблюдалось существенное увеличение частоты как всех, так и только злокачественных опухолей и их множественности, по сравнению с группами, подвергшимся воздействию только БДУ или рентгеновского облучения. У самок эффект совместного применения БДУ и облучения проявился в увеличении частоты и множественности злокачественных опухолей. Таким образом, в двух экспериментах было установлено, что неонатальное применение БДУ сопровождается существенным увеличением чувствительности ряда органов и тканей к канцерогенному действию ионизирующей радиации и расширяет спектр индуцируемых им новообразований.

В опытах на мышах был изучен совместный эффект неонатального воздействия БДУ и ряда опухолевых промоторов. На самках мышей BALB/c было установлено, что неонатальное введение БДУ существенно увеличивает чувствительность животных к действию эстрадиола-бензоата (Осипова, Анисимов, 1992), уретана (Anisimov, Osipova, 1992a) и 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетата (Анисимов, Шейко, 1996). В трех сериях опытов на мышах было показано, что неонатальное применение БДУ существенно увеличивает чувствительность ткани-мишени, специфичной для каждого из использованных промоторов канцерогенеза (табл. 13.2).

Таким образом, в опытах с БДУ впервые экспериментально были получены убедительные доказательства, что само по себе избирательное повреждение ДНК может вызывать инициацию канцерогенеза.

13.7. ПЕРСИСТЕНЦИЯ ИНИЦИИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА 5-БРОМОДЕЗОКСИУРИДИНА

Иммуногистохимическое изучение распределения и персистенции неонатально введенного БДУ у крыс показало, что он присутствовал в ядрах большинства нормальных тканей в период от 1 часа после последней инъекции до возраста 1 года (Ward et al., 1991). Во всех изученных тканях наблюдалось постепенное уменьшение содержания БДУ с возрастом животных. В тканях с нормально низким уровнем синтеза ДНК (эпителий извитых канальцев почек) это снижение было относительно меньшим, чем в тканях с высоким уровнем синтеза ДНК, например в эпителии матки. Эти данные послужили основанием для изучения модифицирующего влия-

Таблица 13.3

**Частота возникновения новообразований у крыс,
подвергшихся неонатальному воздействию 5-бромодезоксиуридина
и N-нитрозометилмочевины в разном возрасте (Anisimov, 1995)**

Воздействие	Пол	3 месяца			15 месяцев		
		Число крыс	Число крыс с опухолями, %	Число опухолей на 1 крысу	Число крыс	Число крыс с опухолями, %	Число опухолей на 1 крысу
Контроль	Самцы	71	15 (21.1)	1.33	63	12 (19.0)	1.67
	Самки	79	35 (44.3)	1.80	67	30 (44.8)	1.87
БДУ	Самцы	85	25 (32.5)	1.40	45	21 (46.7)*	1.38
	Самки	107	58 (56.3)*	1.53	64	40 (62.5)*	1.65
НММ-10	Самцы	35	12 (34.3)	1.50	42	12 (28.6)	1.33
	Самки	35	20 (57.1)*	3.20	32	15 (46.9)	2.53
БДУ + НММ-10	Самцы	37	23 (62.2)*	1.48	44	24 (54.5)	1.11
	Самки	46	29 (63.0)*	2.00	43	26 (60.5)*	2.00
НММ-50	Самцы	27	18 (66.7)*	1.50	41	15 (36.6)	1.40
	Самки	35	25 (71.4)*	3.44	31	18 (58.1)*	2.94
БДУ + НММ-50	Самцы	43	37 (86.1)*	2.00	41	30 (73.2)	1.67
	Самки	33	27 (81.8)*	3.03	35	26 (74.3)*	2.04

Примечание. НММ-10 — N-нитрозометилмочевина, 10 мг/кг; НММ-50 — 50 мг/кг; * — различие с соответствующим контролем достоверно, $p < 0.001$.

ния возраста и ускоренного старения, индуцируемого неонатальным введением БДУ, на чувствительность крыс к воздействию НММ (Anisimov, 1995). В этом опыте контрольным крысам обоего пола и крысам, которые подверглись неонатальному воздействию БДУ (3.2 мг на 1, 3, 7 и 21-й дни жизни), в возрасте 3 или 15 месяцев однократно внутривенно ввели НММ в дозе 10 или 50 мг/кг веса тела. Основные результаты представлены в табл. 13.3.

Было установлено, что канцерогенез, индуцированный введением НММ самцам и самкам крыс в 3-месячном и в 15-месячном возрасте, носит дозозависимый характер. При комбинированном воздействии БДУ и НММ, введенном 3-месячным крысам, происходило усиление канцерогенеза в тех органах, которые являются мишенями для НММ. У крыс всех групп, получавших БДУ, отмечалось появление у самцов редких опухолей и торможение развития опухолей гипофиза у самок, а также уменьшение числа гормонозависимых доброкачественных опухолей молочных желез. При введении НММ крысам в возрасте 15 месяцев иницирующий эффект БДУ сохранялся, а новообразования возникали также преимущественно в тех органах, которые являлись мишенями для этого канцерогена (Anisimov, 1995). Расчеты динамики развития опухолей показали, что фатальные опухоли, приводив-

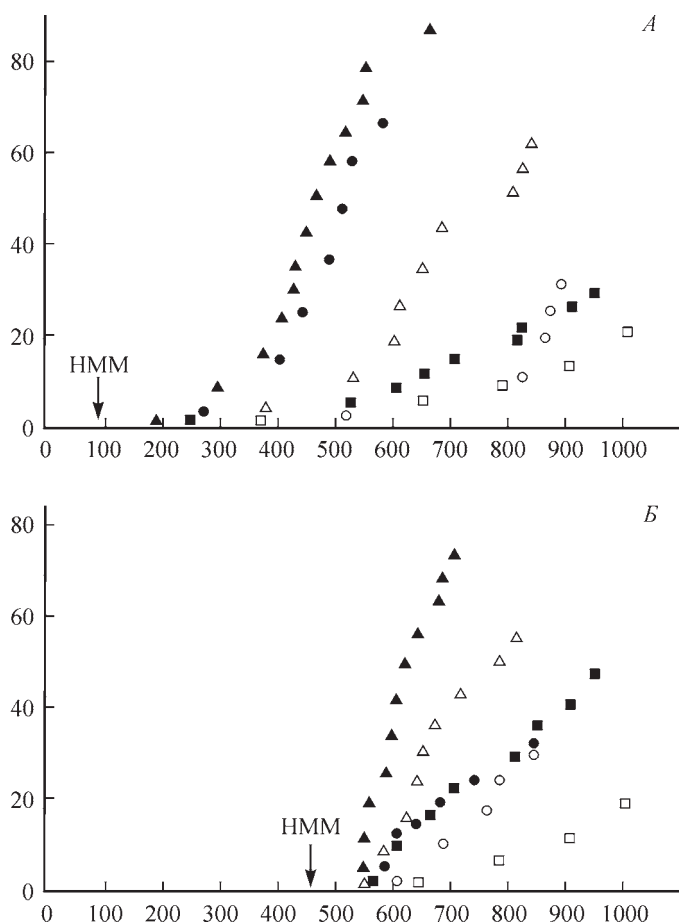


Рис. 13.1. Динамика возникновения новообразований: А — у самцов крыс, подвергшихся неонатальному воздействию БДУ и введению НММ в возрасте 3 мес.; Б — в возрасте 15 мес. По оси абсцисс — возраст, сут.; по оси ординат — количество крыс с опухолями, %. Стрелками указано время введения НММ.

шие к гибели животных, развивались быстрее всего у животных, которым неонатально вводили БДУ, а НММ вводили в возрасте 15 месяцев (рис. 13.1).

Таким образом, при комбинированном воздействии БДУ и дополнительных промотирующих или канцерогенных воздействий происходит существенное усиление канцерогенеза преимущественно в тканях, являющихся мишенями для второго агента.

Этот феномен наблюдался как в случае применения в качестве второго агента, вызывающего опухоли многих локализаций (например, общее рентгеновское облучение или N-нитрозометилмочевина), так и в случае применения агентов, обладающих выраженной тканеспецифичностью действия

(например, уретана, эстрадиола-бензоата или ТФА). Эти данные, а также отсутствие единого механизма активации онкогена *Ki-ras* в мезенхимальных опухолях почек у крыс (наличие трансверзий, не свойственных непосредственному действию БДУ на ДНК) убедительно свидетельствуют о развивающейся вследствие неонатального введения БДУ нестабильности генома во всех тканях организма. Результаты опыта, в котором второй агент (НММ) вводился крысам в 15-месячном возрасте, демонстрируют, что иницирующий эффект БДУ длительно сохраняется после его введения во многих тканях организма.

13.8. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНДУЦИРУЕМОГО БДУ СТАРЕНИЯ И КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Для математической модели была выбрана схема старения с двумя возможными путями развития процесса: в сторону старения с апоптозом и некрозом для дифференцированных клеток и многостадийный процесс злокачественной трансформации клетки (Бутов и др., 2001; Butov et al., 2002). Была рассмотрена математическая модель процессов старения и канцерогенеза в пролиферирующих тканях. Совокупный объем тканей с усредненным уровнем пролиферации был принят в размере 1.5×10^{10} клеток, что соответствует 15 г живой ткани, т. е. совокупности числа клеток с совпадающим уровнем пролиферации, эквивалентным сумме пролиферирующих с различными скоростями различающихся объемов тканей. В ходе моделирования в качестве отдельных фазовых состояний рассматривались: интерфаза клетки, фаза митоза, преиницированное, иницированное и трансформированное состояния клетки, фаза опухолевого роста. Явлениями, определяющими выживание клеток, были: апоптоз, некроз, иммунная элиминация. Промоторы и инициаторы рассматривались отдельно. Учитывались системный уровень регулирования пролиферации, усредненное белковое и углеводное питание клетки. В качестве причин смерти рассматривались: функциональная недостаточность органа, критический размер опухоли и др. В порядке упрощения допускалось, что основное число явлений апоптоза и некроза происходит во время интерфазы, и большая часть мутаций приходится на фазу митоза клеточного цикла. Уровень повреждений, обусловленных свободными радикалами, в норме предполагался превышающим совокупный уровень повреждений ДНК мутагенами и повреждений в процессе транскрипции не менее чем в 5 раз. При этом уровни повреждений мутагенами и в результате транскрипции полагались равными. Уровень репарации ДНК предполагался обеспечивающим равновесное восстановление повреждений.

При воздействии БДУ мутагенный фактор старения увеличивался многократно и становился превалирующим (в модели предполагалось, что уровни промоции и инициации оказываются выше базовых в 2000 раз непо-

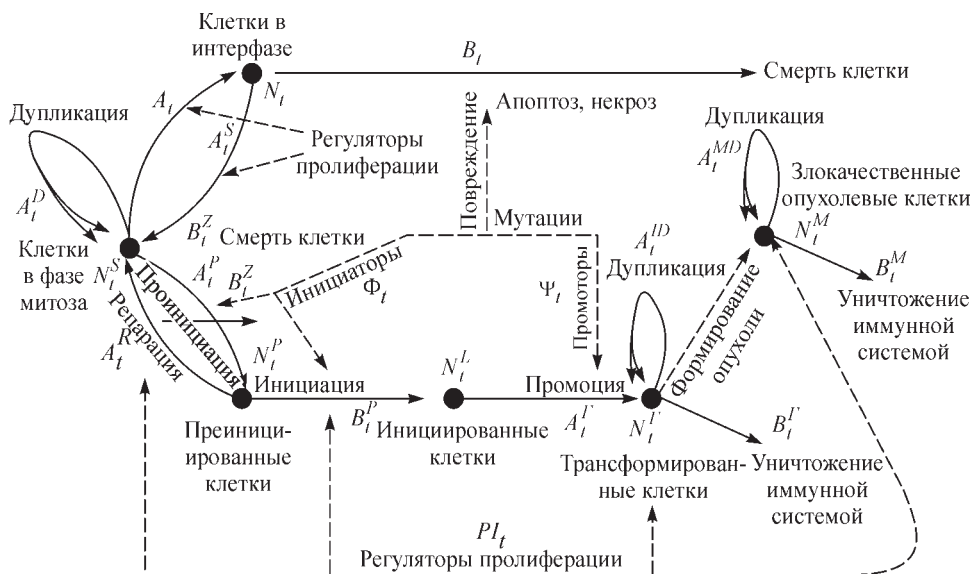


Рис. 13.2. Схема состояний и переходов в клетке при канцерогенезе.

средственно после введения БДУ, после чего концентрация БДУ и частота мутаций экспоненциально уменьшаются).

В соответствии с этими предположениями и приведенной на рис. 13.2 схемой переходов клеток из одного фазового состояния в другое и осуществляется запись математической модели. Так, процесс N_i представляет собой число клеток в интерфазе с некоторой идеальной нормой развитого организма N ; N_s^t — число клеток в фазе митоза; A_i являются считающим процессом числа переходов из состояния N_i , а A_i^s — обратных переходов. Процесс B_i — число событий гибели клеток в ходе старения (апоптоз и некроз). Число актов удвоения при развитии и (или) ущербе ткани обозначено A_i^D , а выбытие во время митоза — B_i^s . Количество повреждений клеток (инициация) A_{ip} находится в состоянии динамического равновесия с процессом репарации A_i^R ; соответствующие прелатентные (обратимо иницированные) клетки N_i^p в случае дополнительной инициации порождают субпопуляцию клеток латентных (необратимо иницированных) N_i^l . Соответствующий процесс переходов B_i^p — закрепление инициации. Воздействие на латентные клетки мутагеном-промотором вызывает поток переходов A_i^T с формированием субпопуляции трансформированных (неопластических) клеток N_i^t . В данной модели предполагается, что трансформированные клетки могут осуществлять опухолевый рост A_i^{TD} при наличии иммунного контроля с числом элиминированных клеток B_i^I . Уровни мутагенов и факторов роста определяют интенсивности соответствующих процессов переходов, являясь по существу просто переменными коэффициентами пропорциональности.

В соответствии с этими обозначениями выполняются следующие балансовые соотношения:

$$N_1 = N_0 + A_t - B_t - A_t^s \quad (1)$$

$$N_1^s = N_0^s + A_t^D + A_t^S + A_t^R - B_t^S - A_t^P \quad (2)$$

$$N_1^P = N_0^P + A_t^P - A_t^R - B_t^P \quad (3)$$

$$N_1^L = N_0^L + B_t^P - A_t^T \quad (4)$$

$$N_1^T = N_0^T + A_t^T - B_t^T + A_t^{TD} \quad (5)$$

Процессы переходов определяются своими компенсаторами (Бутов и др., 2001).

Здесь, например, в уравнении для A_t^R выражение $a_4 N_s^P \cdot \rho l_s$ под интегралом означает, что в момент s за малое время Δ число клеток, переходящих из состояния N^P в состояние N^S , пропорционально числу исходных клеток N_s^P и фактору пролиферации ρl_s с коэффициентом репарации a_4 , и аналогично во всех остальных уравнениях.

Указанные процессы регулируются онтогенетическими, тканевыми, пролиферативными и синтетическими факторами в соответствии со следующими соотношениями: программный (онтогенетический) уровень развития описывается как $d\Gamma_t = r \cdot (1 - \Gamma_t) dt$ с решением $\Gamma_t = 1 - (1 - \Gamma_0) \cdot \exp\{-rt\}$, уровень «заполненности» органа определяется соотношением: $n_t = N_t/N$, соответственно, уровень «ущерба» ткани равен $L_t = 1 - n_t$. Функциональная способность органа пропорциональна уровню синтеза белка Q_t с учетом онтогенетического уровня Γ_t : $\Phi_t = G_t \cdot Q_t / \Gamma_t = n_t \cdot Q_t / \Gamma_t$.

При нарастании уровня повреждений A_t анаболический потенциал Q_t^M снижается $dQ_t^M = -k \cdot Q_t^M dA_t = -k \cdot Q_t^M \cdot D_t dt$, и при начальном значении $Q_0^M = Q^M \cdot \exp\{-k \cdot A_0\}$, равен $Q_t^M = Q^M \cdot \exp\{-k \cdot A_t\}$; достижимый по условиям питания уровень синтеза белка определяется следующим соотношением: $dQ_t = Z \cdot (Q_t^M \cdot V - Q_t) dt$, $Q_0 > 0$, где $V_t \in [0, 1]$ — уровень питания ($V_t = 1$ соответствует норме, но и $V_t > 1$ допустимо, что соответствует стимуляции синтеза). Уровень иммунитета J_t снижается по закону $dJ_t = -J_t \cdot D_t dt$ и при начальном значении $J_0 = \exp\{-A_0\}$ равен $J_t = \exp\{-A_t\}$. Системно обусловленный уровень пролиферации записывается в виде: $\rho l_t = H_t \cdot Q_t$, где H_t — гормонально обусловленный индекс пролиферации.

Внешние воздействия и внутренние повреждающие факторы в уравнениях учитывают условия эксперимента. Мутагены-инициаторы определяются как $\varphi_t = \varphi^b + \varphi^{\text{экс}I} (t \in K_\varphi^{\text{экс}})$, где φ^b — базовый уровень, $\varphi^{\text{экс}}$ — дополнительно привнесенные экспериментом интенсивности мутации во время воздействия $K_\varphi^{\text{экс}}$. Совокупная концентрация мутагенов (промоторов и ини-

циаторов) $\mu_t = \phi_t + \psi_t$, влияет на изменение общесистемных показателей — как уровня иммунитета, так и повреждения типа (II). Уровень свободных радикалов, ответственных прежде всего за повреждения типа (I), определяется как $R_t = R^b + X_t$, где R^b соответствует базовому уровню, а $dX_t = -\lambda \cdot X_t dt + \Theta dW_t$, $\gamma > 0$ со стохастическим возмущением W_t — стандартным винеровским процессом. Частота анаболически обусловленных мутаций d^b предполагается постоянной. Интенсивность общего разрушения записывается как $D_t = R_t + \mu + d_t$, с пропорциями $R^b = 0.8 \cdot D^b$, $\mu^b = 0.1 \cdot D^b \cdot d^b = 0.1 \cdot D^b$, где $D^b = R^b + \mu^b + d^b$, $\mu^b = \phi_b + \psi_b$. Уровень общего полного повреждения определяется как $A_t = A_0 + \int D_s ds$.

В модели предполагается, что смерть организма происходит по нескольким причинам: по причине истощения функциональной способности ткани с моментом смерти $\tau_\phi = \inf \{t: t > 0, \Phi_t < \Delta_\phi\}$, по причине истощения иммунитета с ее моментом $\tau_j = \inf \{t: T > 0, N_t^T > N \cdot \Delta_N\}$. Давление среды (обуславливающее постоянные компоненты смертности и соответствующие экспоненциальные составляющие в кривой дожития) предполагаются иницированными двумя моментами τ_{ENV} и τ_{EXP} , где τ_{EXP} вызван дополнительным давлением среды эксперимента к независимым от уровней мутагенов событиям внешней среды τ_{ENV} . Эти моменты записываются соотношениями $\tau_{ENV} = -T^{ENV} \ln(\xi_1)$ и $\tau_{EXP} = -T^{EXP} (a - b\phi^{эксн}) \times \ln(\xi_2)$, где ξ_1 и ξ_2 — независимые равномерно распределенные на интервале (0.1) случайные величины. Таким образом, смерть организма τ определяется как $\tau = \tau_\phi \wedge \tau_j \wedge \tau_T \wedge \tau_S \wedge \tau_E$ (символ $\wedge$ означает минимальное из значений).

В ходе имитационного моделирования при больших значениях чисел клеток в субпопуляциях (1)—(5) осуществляется нормирование и соответствующая диффузионная аппроксимация с переходом к уравнениям диффузионного типа [например, уравнения (1) и (5) заменяются соответственно на

$$Dn_1 = L_t \cdot \{a_1 n_t^m - a_2 n_t\} \cdot \rho l_t dt - b_1 A_t n_t dt + \sigma_1 n_1^{1/2} dW_1,$$

$$Dn_1^T = n_1^T \cdot (a_9 - J_1 b_4) \cdot \rho l_1 dt + \Omega \cdot (n_1^T)^{1/2} dW_1,$$

и аналогично для тех процессов, значения которых велики для имитации в форме точечных процессов].

Выбор коэффициентов и параметров модели определялся значениями соответствующих биологических характеристик и условиями эксперимента (так, например, в отсутствие воздействия мутагеном интенсивности переходов должны обеспечить стабильность объемов клеточных субпопуляций с известными объемами клеток в интерфазе, клеток в фазе митоза и трансформированных, соответственно $1.5 \cdot 10^{10}$, $1.5 \cdot 10^6$, 10 — 100).

Моделирование проводилось на основе рекуррентных алгоритмов, построенных по стохастическим уравнениям в терминах семимартингаловых характеристик указанных выше процессов и явлений.

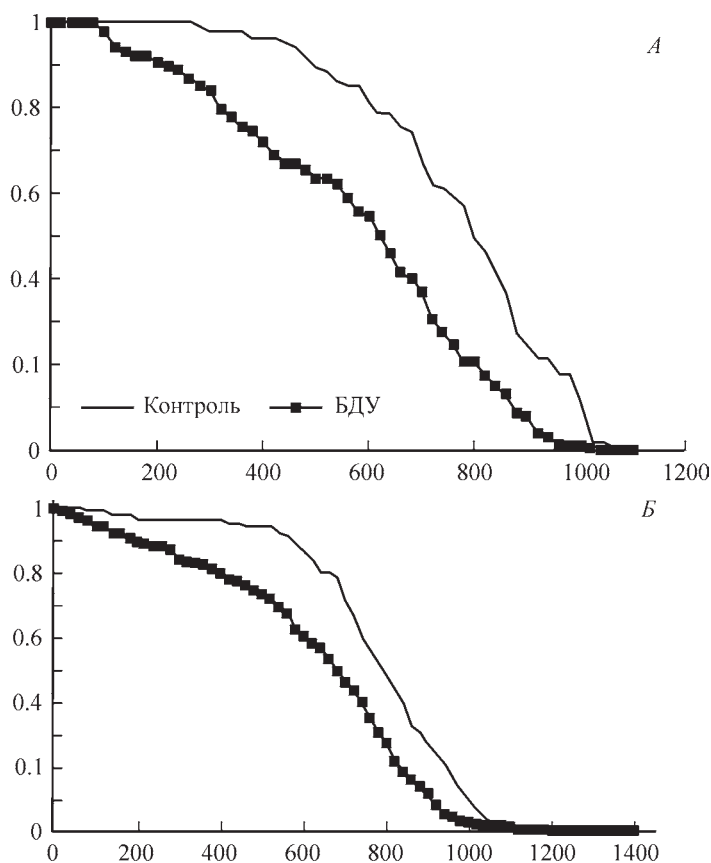


Рис. 13.3. Экспериментальные (А) и модельные (Б) кривые дожития для крыс, подвергшихся четырехкратному воздействию БДУ.

По оси абсцисс — возраст, сут.; по оси ординат — доля выживших.

Результаты моделирования приведены на рис. 13.3.

Соответствие модельных кривых экспериментальным (как для контрольных групп, так и при воздействии БДУ) может служить подтверждением вывода о том, что под воздействием БДУ возникает ускоренное старение в тканях с пролиферирующими клетками (Butov et al., 2002). Полученные данные косвенно свидетельствуют также об уровне влияния повреждений тканей при мутагенезе и оксидативном стрессе как на скорость старения, так и канцерогенеза. Заметим, что этот вывод был подтвержден в наблюдениях *in vitro*, в которых было показано, что добавление БДУ в культуры клеток человека и животных ускоряет их старение (Michishita et al., 1999). Авторы полагают, что вывод об активации БДУ механизма старения, общего для неиммортизированных и иммортизированных клеток, справедлив. Предложенный принцип построения математических и имитационных

моделей процессов старения и канцерогенеза может рассматриваться как первый шаг в попытке описания достаточно сложного и еще не полностью изученного явления.

13.9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтетический аналог тимидина 5-бромодезоксиуридин (БДУ), включаясь вместо него в ДНК, не «узнается» ферментами репарации, длительно персистирует в различных органах и тканях организма, что приводит к нарушениям комплементарности, точковым мутациям и нестабильности генома в целом. Ряд биологических эффектов БДУ *in vitro* и *in vivo* позволил предположить, что этот агент может быть использован для изучения роли избирательных повреждений ДНК в процессах инициации канцерогенеза и старения. Было установлено, что неонатальное введение крысам БДУ сопровождается преждевременным развитием у них и их потомства ряда нарушений в репродуктивной системе, увеличением частоты хромосомных aberrаций, более частым и ранним, чем в контроле, развитием новообразований (табл. 13.4). Эти наблюдения, а также анализ кривых выживае-

Таблица 13.4

Основные биологические свойства 5-бромодезоксиуридина

Наблюдаемые эффекты	Авторы
Включается в реплицирующую ДНК	Trautner et al., 1962
Индуктирует транзиции, главным образом АТ→ГЦ	Kaufman, 1988; Morris, 1991
Точковые мутации в ДНК не репарируются	Lindahl, 1982
Изменяет физико-химические свойства ДНК	Cullen, Bick, 1976; Monier et al., 1977
Угнетает синтез ДНК и РНК	Lykkesfeldt, 1977
Индуктирует амплификацию генов	Biswas et al., 1984
Активирует эндогенные вирусы	Aykawa et al., 1979
Изменяет экспрессию протоонкогенов	Yen, Forbes, 1990
Вызывает мутации в 12 кодоне <i>Ki-ras</i>	Calvert et al., 1996
Индуктирует сестринский обмен хроматид и хромосомные aberrации	Allen, Latt, 1976; Morris, 1991; Anisimov, Osipova, 1992
Нарушает дифференцировку тканей	Stockdale et al., 1964
Тератогенный эффект	Fukushima, Barka, 1976; Ruffolo, Ferm, 1985; Anisimov, Osipova, 1993
Индуктирует репликативное старение <i>in vitro</i>	Michishita et al., 1999; Suzuki et al., 2001
В комбинации с УФ-облучением вызывает неопластическую трансформацию <i>in vitro</i>	Barrett et al., 1978; Monier et al., 1977

Таблица 13.4 (продолжение)

Наблюдаемые эффекты	Авторы
При неонатальном введении крысам оказывает слабый канцерогенный эффект и существенно увеличивает частоту опухолей у потомства 1-го поколения	Napalkov et al., 1989; Anisimov, Osipova, 1992, 1993
При неонатальном введении крысам увеличивает канцерогенный эффект: общего рентгеновского облучения N-нитрозометилмочевины синдрома персистирующего эструса	Anisimov, Osipova, 1993; Осипова, Анисимов, 1992; Anisimov, 1995; Napalkov et al., 1989
При неонатальном введении мышам увеличивает канцерогенный эффект: уретана 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетата эстрадиола-бензоата	Anisimov, Osipova, 1992; Анисимов, Шейко, 1996; Осипова, Анисимов, 1992
Неонатальное введение крысам и мышам сокращает продолжительность жизни и увеличивает скорость старения	Craddock, 1981; Napalkov et al., 1989; Anisimov, Osipova, 1992, 1993
Неонатальное введение ускоряет возрастное выключение репродуктивной функции	Anisimov, Osipova, 1992
Добавление в питательную среду сокращает продолжительность жизни <i>D. melanogaster</i>	Потапенко и др., 1982

мости и расчеты параметров скорости старения подопытных и контрольных животных позволяют предполагать, что использованная модель может рассматриваться как модель ускоренного старения, а полученная совокупность фактов может служить серьезным аргументом в пользу мутационной теории старения.

Нестабильность генома, развивающаяся у крыс, подвергшихся неонатальному воздействию БДУ, по-видимому, является тем первичным механизмом, который определяет развитие как процесса ускоренного старения, так и инициацию канцерогенеза и повышение чувствительности организма к действию промоторов опухолевого роста и других канцерогенных агентов, как химических, так и радиационных и вирусных. Таким образом, в опытах *in vivo* с БДУ впервые были получены убедительные доказательства, что само по себе избирательное повреждение ДНК может вызывать инициацию канцерогенеза. Кроме того, было установлено, что БДУ ускоряет процесс старения организма.

Л и т е р а т у р а

Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. 468 с.

Анисимов В. Н. Роль индуцируемой 5-бромодезоксиуридином нестабильности генома в механизмах ускоренного старения и канцерогенеза // Успехи геронтол. 1997. Т. 1. С. 50—56.

Анисимов В. Н., Шейко Е. В. Канцерогенез кожи, индуцированный неонатальным введением 5-бромо-2'-дезоксисуридина и последующим воздействием 12-О-тетрадеcanoилфорбол-13-ацетата у мышей // *Вопр. онкол.* 1996. Т. 42, № 1. С. 82—84.

Анисимов В. Н., Лихачев А. Я., Виленчик М. М. Канцерогенный эффект 5-бромдезоксисуридина и его усиление рентгеновским облучением у крыс // *Экспер. онкол.* 1989. Т. 11, № 5. С. 14—16.

Анисимов В. Н., Лихачев А. Я., Напалков Н. П. Возникновение злокачественных опухолей у животных вследствие включения синтетического пиримидинового основания 5-бромо-2'-дезоксисуридина в ДНК // *Вопр. онкол.* 1998. Т. 44. С. 19—22.

Бутов А. А., Волков М. А., Анисимов В. Н. Математическая имитационная модель ускоренного старения, индуцированного 5-бромо-2'-дезоксисуридином // *Успехи геронтол.* 2001. Т. 8. С. 70—76.

Мануилова Е. С., Лукаш Л. Л., Шапиро Н. И. Мутагены и опухолевый промотор // *Генетика.* 1985. Т. 25. С. 1319—1326.

Оловников А. М. Редумера как недостающее звено в понимании старения человека // *Клинич. геронтол.* 2005. № 11. С. 50—69.

Осипова Г. Ю., Анисимов В. Н. Канцерогенез, индуцированный неонатальным введением 5-бромо-2'-дезоксисуридина и последующим воздействием эстрадиола-бензоата, у самок мышей BALB/c // *Вопр. онкол.* 1992. Т. 38. С. 320—327.

Потапенко А. И., Акифьев А. П., Иванов В. И. Радиационно индуцированное укорочение продолжительности жизни *D. melanogaster*. Сообщение 2. Сенсибилизирующее действие 5-бромо-2'-дезоксисуридина // *Радиобиология.* 1982. Т. 32, № 3. С. 318—322.

Потапенко А. И., Рудаковская Е. Г., Акифьев А. П. Экспериментальный подход к анализу клеточного и молекулярного субстрата старения: влияние 5-бром-2'-дезоксисуридина на продолжительность жизни и поведение *D. melanogaster* // *Онтогенез.* 1998. Т. 28. С. 680—686.

Allen J., Latt S. A. *In vivo* BrdU-33258 Hoechst analysis of DNA replication kinetics and sister chromatide exchange formation in mouse somatic and meiotic cells? // *Chromosoma.* 1976. Vol. 58. P. 325—340.

Anisimov V. N. *Carcinogenesis and Aging.* Vols 1 & 2. Boca Ration: CRC Press, 1987. 165 p.; 148 p.

Anisimov V. N. Carcinogenesis induced by neonatal exposure to various doses of 5-bromo-2'-deoxyuridine in rats // *Cancer Lett.* 1995. Vol. 91. P. 63—71.

Anisimov V. N. Effect of aging and interval between primary and secondary treatment in carcinogenesis induced by neonatal exposure to 5-bromodeoxyuridine and subsequent administration of N-nitrosomethylurea in rats // *Mutat. Res.* 1995a. Vol. 316. P. 173—187.

Anisimov V. N. The sole DNA damage induced by bromodeoxyuridine is sufficient for initiation of both aging and cancer in vivo // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994. Vol. 719. P. 494—501.

Anisimov V. N., Osipova G. Yu. Effect of neonatal exposure to 5-bromo-2'-deoxyuridine on life span, estrus function and tumor development in rats — an argument in favor of the mutation theory of aging? // *Mutat. Res. DNAGing.* 1992. Vol. 275, N 2. P. 97—110.

Anisimov V. N., Osipova G. Y. Two-step carcinogenesis induced by neonatal exposure to 5-bromo-2'-deoxyuridine and subsequent administration of urethan in BALB/c mice // *Cancer Lett.* 1992a. Vol. 64. P. 75—82.

Anisimov V. N., Osipova G. Y. Carcinogenesis induced by combined neonatal exposure to 5-bromo-2'-deoxyuridine and subsequent total-body X-ray irradiation in rats // *Cancer Lett.* 1993. Vol. 70. P. 81—90.

Anisimov V. N., Osipova G. Yu. Life span reduction and carcinogenesis in the progeny of rats exposed neonatally to 5-bromo-2'-deoxyuridine // *Mutat. Res.* 1993a. Vol. 295. P. 113—123.

Aykawa H. M., Saltzburg D., Mukherjee B. B. In vivo induction of endogenous retrovirus in BALB/c mouse hepatocytes by successive treatment with carbon tetrachloride and bromodeoxyuridine // *Int. J. Cancer.* 1979. Vol. 24. P. 498—503.

Barrett J. C., Tsutsui T., Ts'o P. O. P. Neoplastic transformation induced by a direct perturbation of DNA // *Nature.* 1978. Vol. 274. P. 229—232.

Biswas D. K., Hartigan J. A., Pichlez M. H. Identification of DNA sequence responsible for 5-bromodeoxyuridine-induced gene amplification // *Science.* 1984. Vol. 225. P. 941—943.

Butov A. A., Volkov M. A., Anisimov V. N. et al. A model of accelerated aging induced by 5-bromodeoxyuridine // *Biogerontology.* 2002. Vol. 3. P. 175—182.

Calvert R. J., Buzard G. S., Anisimov V. N., Rice J. M. K-ras codon 12 point mutations in bromodeoxyuridine- and N-nitrosomethylurea-induced rat renal mesenchymal tumors // *Cancer Lett.* 1996. Vol. 106. P. 1—7.

Craddock V. M. Shortening of the life span caused by administration of 5-bromodeoxyuridine to neonatal rats // *Chem-Biol. Interact.* 1981. Vol. 35. P. 139—144.

Cullen B. R., Bick M. D. Thermal denaturation of DNA from bromodeoxyuridine substituted cells // *Nucleic Acids Res.* 1976. Vol. 3. P. 49—62.

Davidson R. L., Broeker P., Ashman C. R. DNA base sequence changes and sequence specificity of bromodeoxyuridine-induced mutations in mammalian cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988. Vol. 85. P. 4406—4410.

Di Paolo S. A. Polydactylism in the offspring of mice injected with 5-bromodeoxyuridine // *Science.* 1984. Vol. 145. P. 501—503.

Fukushima M., Barka T. The effects of 5-bromodeoxyuridine and isoproterenol on the postnatal differentiation of rat submandibular gland // *Am. J. Anat.* 1976. Vol. 147. P. 159—182.

Hanahan D., Weinberg R. A. The hallmarks of cancer // *Cell.* 2000. Vol. 100. P. 57—70.

Kaufman E. R. The role of deoxyribonucleotide metabolism in 5-bromo-2'-deoxyuridine mutagenesis in mammalian cells // *Mutat. Res.* 1988. Vol. 200. P. 149—155.

Lindahl T. DNA repair enzymes // *Ann. Rev. Biochem.* 1982. Vol. 51. P. 61—87.

Lykkesfeld A. E., Andersen H. A. Preferential inhibition of r-DNA transcription by 5-bromodeoxyuridine // *J. Cell. Sci.* 1977. Vol. 25. P. 95—102.

Michishita E., Nakabayashi K., Suzuki T. *et al.* 5-bromodeoxyuridine induces senescence-like phenomena in mammalian cells regardless of cell type or species // *J. Biochem.* 1999. Vol. 125. P. 1052—1059.

Minagawa S., Nakabayashi K., Fujii M. *et al.* Functional and chromosomal clustering of genes responsive to 5-bromodeoxyuridine in human cells // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. P. 1069—1078.

Monier F., Guespin-Michel J., Felenbok B. Incorporation of 5-bromo-2'-deoxyuridine (BUdR) in Dictyostelium discoideum DNA // *Exp. Cell Res.* 1977. Vol. 107. P. 397—404.

Morris S. H. The genetic toxicology of 5-bromodeoxyuridine in mammalian cells // *Mutat. Res.* 1991. Vol. 258. P. 161—188.

Napalkov N. P., Anisimov V. N., Likhachev A. J., Tomatis L. 5-Bromodeoxyuridine-induced carcinogenesis and its modification by persistent estrus syndrome, unilateral nephrectomy, and X-irradiation in rats // *Cancer Res.* 1989. Vol. 49. P. 318—323.

Ruffolo P. R., Ferm V. H. The embryonal and teratogenic effects of 5-bromodeoxyuridine in the pregnant hamster // *Lab. Invest.* 1985. Vol. 14. P. 1547—1553.

Singer B., Grunberger D. *Molecular Biology of Mutagens and Carcinogens.* N. Y.: Plenum Press, 1983. 347 p.

Stockdale F., Okasaki K., Nameroff M., Holzer M. 5-Bromodeoxyuridine: effect on myogenesis in vitro // *Science.* 1964. Vol. 146. P. 533—535.

Suzuki T., Iwata T., Minagawa S. *et al.* Large-scale screening for senescence-associated genes with 5-bromodeoxyuridine and immortal cell lines. First Conference on Functional Genomics of Aging, April 24—27, 2002. Seville, Spain, 2002. P. 12.

Suzuki T., Minagawa S., Michishita E. *et al.* Induction of senescence-associated genes by 5-bromodeoxyuridine in HeLa cells // *Exp. Gerontol.* 2001. Vol. 36. P. 465—474.

Suzuki T., Yagunuma M., Oishi T. *et al.* 5-Bromodeoxyuridine suppresses position effect variegation of transgenes in HeLa cells // *Exp. Cell Res.* 2001a. Vol. 266. P. 53—63.

Trainin N., Kaye A. M., Berenblum I. Influence of mutagens on initiation of skin carcinogenesis // *Biochem. Pharmacol.* 1964. Vol. 13. P. 263—267.

Trautner T. A., Swartz M. N., Kornberg A. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. X. Influence of bromouracil substitution on replication // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1962. Vol. 48. P. 449—455.

Ward J. M., Henneman J. R., Osipova G. Y., Anisimov V. N. Persistence of 5-bromo-2'-deoxyuridine in tissues of rats after exposure in early life // *Toxicology.* 1991. Vol. 70. P. 345—352.

Yen A., Forbes M. E. C-myc down regulation and precommitment in HL-60 cells due to bromodeoxyuridine // *Cancer Res.* 1990. Vol. 50. P. 1411—1420.

Глава 14

ОГРАНИЧЕНИЕ КАЛОРИЙНОСТИ ПИТАНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Диета, которая обильна, опасна, и также
опасно избыточное насыщение.

Те, кто от природы жирны? —
ближе к смерти, чем те, которые тощи.

Гиппократ (460—477 до н. э.)

14.1. ВВЕДЕНИЕ

В последние годы существенно повысился интерес к биологическим и медицинским исследованиям связи между диетой и долголетием. Способность калорийно ограниченной диеты увеличивать продолжительность жизни установлена на многих видах животных. В работе D. Schafer (2005) приведен исторический обзор, свидетельствующий, что в весьма отдаленные от нашего времени эпохи мыслители, врачи и биологи в целом правильно оценивали значение переедания и ограничений в диете на здоровье и продолжительность жизни (табл. 14.1).

В 1911 г. профессор Санкт-Петербургского университета Е. А. Шульц обнаружил, что недоедавшие нематоды прожили существенно больше своих собратьев, получавших корм без ограничения. В 1915 и 1917 гг. два специалиста по питанию из Йельского университета Т. В. Osborn и L. В. Mendel описали замедление возрастного выключения репродуктивной функции у крыс, содержащихся в условиях ограниченного питания. В 30-е годы работами С. М. McCay с соавт. (1935) было установлено, что диета с ограничением калорий увеличивает на 30—50 % максимальную и среднюю продолжительность жизни крыс и мышей. В первых опытах авторы не обращали внимания на состав диеты, однако в последующем ограничивали лишь уровень потребления жира и углеводов, тогда как потребление белка, минеральных солей и витаминов не уменьшали. До 60—70-х годов этот феномен, хотя и был воспроизведен во многих лабораториях, в том числе и в СССР (Фролькис, Мурадян, 1988), рассматривался как научный курьез. Однако в последующем эта модель благодаря своей простоте и устойчивой воспроизводимости стала одной из ведущих в изучении фундаментальных механизмов старения и увеличения продолжительности жизни, хотя при этом наблюдалось замедление не всех возрастных биохимических, физиологических и поведенческих параметров (Weindruch, Walford, 1988; Yu, 1994; Masoro, 2000, 2003, 2005; Roth et al., 1999, 2000; Божков, 2001).

В 1987 г. Национальный институт старения США начал, пожалуй, один из самых грандиозных в геронтологии проектов по изучению влияния калорийно ограниченной диеты на показатели биологического возраста и про-

Таблица 14.1

Связь между калорийно ограниченной диетой и продолжительностью жизни: хронология (Schafer, 2005, с дополнениями)*

Годы	Автор	Краткое оригинальное название	Русское название
~400 г. до н. э.	Corpus Hippocraticum	Aphorismoi	Афоризмы
44 г. до н. э.	Marcus Tullius Cicero	Cato Maiore De Senectute	О старости
~180 г. н. э.	Galen	Hygiene (De sanitate tuenda)	О здоровье
~1000	Avicenna (Ibn Sina)	Canon Medicinæ	Канон медицины
1558—1562	Alvise Cornaro	Discorsi della vita sobria	Рассуждения о трезвой жизни
1561	Girolamo Cardano	De utilitate ex adversis capienda	О пользе врагов
1606	Aurelio Anselmi	Gerocomica	Забота о пожилых
1614	Santorio Santorio	De medicina statica	О медицинских измерениях
1614	Leonardus Lessius	Hygiasticon treatise	Трактат о средствах здоровой и долгой жизни
1627	Francois Ranchin	Gerocomice	Уход за пожилыми
1632	Rene Descartes	L'Homme	Трактат о человеке
1718	Friedrich Hoffmann	Medicine rationalis systematica	Система рациональной медицины
1750	A. E. Buchner, G. E. Gorn	De plethora senum	Об избытке стариков
1903	И. И. Мечников	Этюды оптимизма	
1909	Ignace L. Nasher	Geriatrics	Гериатрия
1911	Е. А. Шульц	О молодении	
1919	T. B. Osborne et al.	The effect of retardation	Эффект замедления
1929	Н. А. Рыбников	К вопросу о психологии старости	
1934	C. M. McCay et al.	Prolonging the life span	Увеличение продолжительности жизни
1958	В. Н. Никитин и др.	Задерживающее рост питание и его влияние на возрастные изменения организма	
1959	M. H. Ross	Protein, calories and life expectancy	Белок, калории и ожидаемая продолжительность жизни
1987	D. K. Ingram, G. S. Roth et al.	Dietary restriction and the initiation of a primate study	Ограничение диеты и начало исследований на обезьянах
2004	L. Fontana et al.	Long-term calorie restriction is highly effective in humans	Длительное ограничение калорий высокоэффективно у людей

Примечание. * — Полная библиография приведена в работах: Анисимов, Соловьев (1999); Анисимов (2003); Schafer (2005).

должительность жизни нечеловекообразных обезьян (макак резус) (Roth et al., 1999; Mattison et al., 2003). Затем еще в двух питомниках США были начаты аналогичные исследования (Kemnitz et al., 1993; Hansen, Bodkin, 1992). Хотя к середине 2002 г. 81 % всех обезьян еще были живы, предварительные данные позволяют определенно говорить о благоприятном эффекте ограниченной на 30 % по калорийности диеты на заболеваемость и смертность обезьян (Mattison et al., 2003).

14.2. ВЛИЯНИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ КАЛОРИЙНОСТИ ПИТАНИЯ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Ограничение калорийности питания увеличивало продолжительность жизни также у рыб, амфибий, дафний, насекомых и других беспозвоночных и даже дрожжей. Установлено, что этот эффект пропорционален времени, в течение которого имело место ограничение калорийности диеты (Rae, 2004). Хотя до сих пор нет ответа на вопрос, замедляет или нет ограниченная диета возрастные процессы у человека и влияет ли на продолжительность его жизни, в трех больших исследованиях на приматах (главным образом на макаках резус) получены первые свидетельства тому, что по крайней мере некоторые физиологические эффекты ограниченной по калорийности диеты, наблюдаемые у грызунов, воспроизводятся и у обезьян (Roth et al., 1999; Mattison et al., 2003) (табл. 14.2).

Следует отметить, что ограничение калорийности питания увеличивает продолжительность жизни не у всех видов животных и даже не у всех линий мышей (Masoro, 2003; Mochett et al., 2006). Было установлено, что именно общее снижение потребления калорий, а не какого-либо ингредиента пищи определяет геропротекторный эффект голодания (рис. 14.1) (Weindruch, Walford, 1988). Эффективность ограничения калорийности питания максимальна, когда его начинают в молодом возрасте. Она несколько снижается при начале диеты у животных среднего возраста и может оказывать неблагоприятный эффект, когда ограничения начинали у старых животных (Masoro, 2000). У молодых крыс и мышей ограниченная диета замедляет рост и половое созревание. Если таких животных перевести на кормление без ограничений, они быстро набирают вес и «догоняют» по этому показателю своих собратьев. Увеличение средней продолжительности жизни на 4.5 месяца и максимальной продолжительности жизни на 6 месяцев наблюдали у самцов мышей B6C3F1, которые были переведены на режим ограниченной калорийно диеты в возрасте 19 месяцев (Dhahbi et al., 2004). При этом в подопытной группе снизилась частота развития спонтанных опухолей. Следует отметить, что ограничение калорийности диеты на 20 % (вместо обычных 40 %) не нарушает фертильности у мышей, не влияет на вес тела, вызывает умеренное снижение веса репродуктивных органов, не влияет на уровень гликемии, чувствительность к инсулину, уровень IGF-1, тестос-

Таблица 14.2

**Основные эффекты ограничения калорийности питания у обезьян
(Roth et al., 1999, 2000; Mattison et al., 2003)**

Наблюдаемый эффект	Параметр
Уменьшение	Размеры тела
	Содержание жира
	Основной обмен
	Температура тела
	Локомоторная активность
	Концентрация глюкозы в крови
	Уровень инсулина в сыворотке крови
	Уровень гормона роста и IGF-1 в сыворотке крови
	Уровень триглицеридов в крови
	Уровень интерлейкина-6
	Количество лимфоцитов
	Частота пролиферативных процессов
	Частота сердечно-сосудистых заболеваний
	Частота сахарного диабета
	Частота злокачественных новообразований
Замедление	Возрастное снижение уровня дегидроэпиандростерона в крови
	Возрастное снижение уровня мелатонина в крови
	Возрастное включение и выключение репродуктивной функции
Увеличение	Толерантность к углеводам
	Чувствительность к инсулину
	Уровень липидов высокой плотности (ЛВП 2В)
Без изменений	Уровень половых гормонов (эстрадиола, тестостерона)
	Скорость заживления ран
	Клональная пролиферация фибробластов
	Количество экспрессирующих β -галактозидазу старых клеток

стерона, прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови, не оказывает влияния на экспрессию в печени генов, обычно отвечающих на ограничение калорийности питания, однако оказывает благоприятный эффект на показатели здоровья и продолжительность жизни мышей (Rocha et al., 2007).

14.3. ВЛИЯНИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ КАЛОРИЙНОСТИ ПИТАНИЯ НА РАЗВИТИЕ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

Подсчитано, что из примерно 300 изученных разнообразнейших параметров у грызунов, содержащихся на ограниченном по калорийности рационе, включая поведение и обучаемость, иммунный ответ, экспрессию ге-

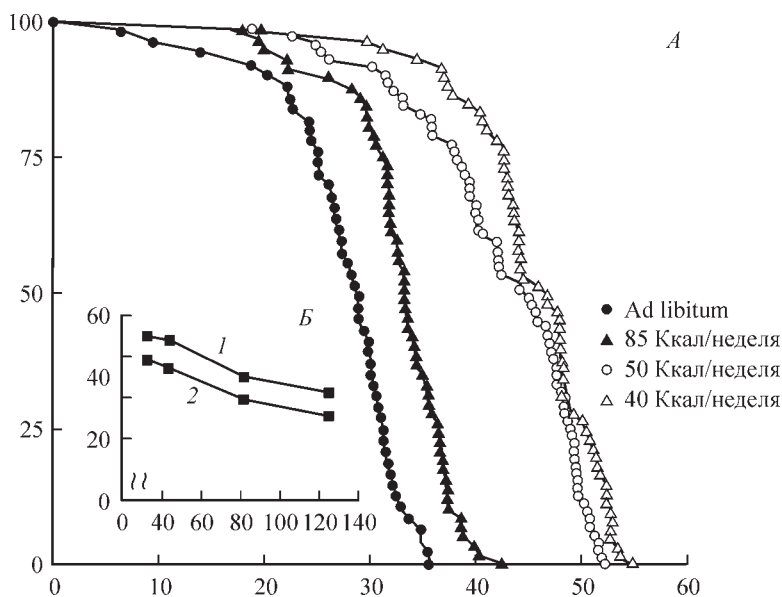


Рис. 14.1. Влияние ограничения калорийности питания на продолжительность жизни (Weindruch, Sohal, 1997).

А: по оси ординат — возраст, мес.; по оси абсцисс — выжившие, %. Б: по оси абсцисс — потребление калорий в неделю; по оси ординат — продолжительность жизни, мес.; 1 — максимальная, 2 — средняя.

нов, активность ферментов и действие гормонов, толерантность к глюкозе, эффективность репарации ДНК, скорость синтеза белка, 80—90 % проявляли черты замедленного старения (Weindruch, Walford, 1988; Yu, 1994; Sohal, Weindruch, 1996). Важно подчеркнуть, что такая диета снижает синтез ДНК и митотическую активность тканей, стимулирует апоптоз, который элиминирует пренеопластические клетки в тканях организма (Grasl-Kraupp et al., 1994; Muskhelishvili et al., 1996), замедляет накопление в них мутаций (Dempsey et al., 1993), замедляет старение иммунной системы (Nikolich-Zugich, Messaoudi, 2005), замедляет развитие и возрастной патологии, включая нейродегенеративные процессы и возникновение новообразований (Weindruch, Walford, 1988). Торможение развития спонтанных опухолей наблюдали и в тех опытах, когда ограничение калорийности питания начинали в возрасте 12 или даже 17 месяцев (Masoro, 2005). Следует отметить, что ограничение калорийности питания у крыс тормозит развитие главным образом эпителиальных опухолей, особенно опухолей молочной железы и новообразований эндокринных желез, тогда как влияние на частоту злокачественных опухолей проявляется в значительно меньшей мере (Weindruch, Walford, 1988). Однако у мышей линии OF1 кормление через день не только существенно снижало продукцию АФК митохондриями, но и полностью тормозило развитие лимфом: с 33 до 0 % в подопытной группе (Descamps et al., 2005). Было также установлено, что для возникновения опухолей важ-

ное значение имеют индивидуальные особенности потребления пищи. Так, у крыс, отличавшихся повышенным аппетитом, был больше вес тела и у них чаще развивались новообразования по сравнению с крысами, которые ели мало (Ross et al., 1983).

14.4. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ОГРАНИЧЕНИЯ КАЛОРИЙНОСТИ ПИТАНИЯ НА ОРГАНИЗМ

14.4.1. Влияние на экспрессию генов

А. Richardson и соавт. (1987) первыми применили методы молекулярной биологии для изучения влияния ограничения калорийности питания на процесс старения. Они изучили экспрессию (синтез белка, уровень мРНК и ядерную транскрипцию) α_2 -глобулина гепатоцитами, выделенными из печени 18-месячных крыс, содержащихся на ограниченной по калорийности диете и диете без ограничения. Синтез белка, уровень мРНК и транскрипция были увеличены в 2—3 раза в печени крыс, получавших меньше корма. В 2002 г. были получены первые данные о влиянии ограничения калорийности питания на экспрессию генов, используя современные возможности микрочиповой технологии (Weindruch et al., 2002) (табл. 14.3). При исследовании транскриптома мышей, содержащихся на калорийно ограниченной диете с 19-месячного возраста, было установлено, что уже через 2 месяца после начала голодания в мышцах происходят вполне определенные изменения в экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию метаболизма, передачу сигнала, ростовых факторов, пролиферации клеток, иммунного ответа, реакции на стресс, типичные для наблюдавшихся у молодых животных при длительном голодании (Cao et al., 2001; Dhahbi et al., 2004). Интересно, что калорийно ограниченная диета приводила к снижению двух генов, участвующих в регуляции ангиогенеза и увеличению экспрессии гена *Pten*, являющегося опухолевым супрессором (Dhahbi et al., 2004).

С. Fu и соавт. (2006), используя микрочипы на примерно 12 000 генов, исследовали глобальную экспрессию генов в сердце, печени и гипоталамусе молодых (4—6 месяцев) и старых (26—28 месяцев) мышей линии C57BL/6, содержащихся на диете без ограничений, и молодых (4—6 месяцев) мышей, которые содержались на калорийно ограниченной диете в течение 2.5—4.5 месяца. Анализ показал, что одним из наиболее заметных изменений при старении является усиление экспрессии генов, регулирующих функцию иммунной системы. В частности, гены иммунного ответа активировались в сердце и печени, а гены, вовлеченные в продукцию и функцию антигенов, активировались во всех трех изученных тканях. Авторы склонны расценивать эти находки как свидетельство компенсаторных процессов в ответ на возрастное снижение периферического иммунного ответа (Fu

Таблица 14.3

**Динамика изменений экспрессии генов в мышцах мышей
при старении и ограничении калорийности диеты
(Weindruch et al., 2001, 2002)**

Старение	Ограничение калорийности диеты
↑ Ответ на стресс Индукция: ответа на тепловой шок генов повреждения ДНК генов окислительного стресса ↓ Энергетический метаболизм Снижение гликолиза Дисфункция митохондрий ↑ Повреждение нейронов Реиннервация Рост нейронов	↑ Метаболизм белков Увеличение синтеза Увеличение обмена ↑ Энергетический метаболизм Увеличение гликолиза, глюконеогенеза и пентозофосфатного шунта ↑ Биосинтез Синтез жирных кислот Предшественники нуклеотидов ↓ Макромолекулярные повреждения Угнетение: индуцибельных факторов теплового шока индуцибельных систем детоксикации индуцибельных систем репарации ДНК

et al., 2006). Так, увеличение экспрессии генов системы MHL классов I и II может происходить как компенсация снижения функции презентирующих антигены клеток, тогда как увеличение экспрессии генов, регулирующих продукцию иммуноглобулинов, может быть компенсацией за сниженную способность В-клеток продуцировать высокоаффинные антитела.

Вскоре после начала воздействия низкокалорийной диеты в сердце, печени и гипоталамусе мышей изменилась активность соответственно 192, 839 и 100 генов (Fu et al., 2006). Семь генов изменили экспрессию во всех трех тканях. Соответственно 77, 95 и 73 % изученных генов изменяли активность лишь в одном из органов, т. е., их экспрессия была тканеспецифичной. Наиболее ярким эффектом ограниченной калорийно диеты было угнетение экспрессии генов белков теплового шока. Так, экспрессия гена hsp110 угнеталась во всех трех тканях, генов hsp84 и Dnabp10 — только в гипоталамусе и печени, hsp47 — в сердце и гипоталамусе. Ряд генов белков теплового шока угнетался только в одном органе. Белки теплового шока (Hsps) являются цитопротективными белками, которые выполняют роль важнейших внутриклеточных шаперонов, способствующих упорядоченной укладке цепей белков с нарушенной укладкой и их элиминации. Авторы полагают, что угнетение экспрессии генов белков теплового шока у животных, содержащихся на ограниченной калорийно диете, наблюдавшееся и другими исследователями, отражает снижение провоспалительного статуса у животных.

Другой группой генов, экспрессия которых существенно снижалась при ограничении питания во всех трех изученных тканях, были гены стрессорного ответа (Fu et al., 2006). Аналогичные наблюдения были сделаны и другими исследователями (Cao et al., 2001).

В исследовании, специально направленном на изучение генов, вовлеченных в эффекты инсулина при старении, было установлено, что ограниченная по калорийности диета увеличивает в сердечной мышце экспрессию генов *IR*, *IRS1*, *IGF1*, *IGF1R* и *GLUT4* у нормальных мышей и генов *IRS1*, *GLUT4*, *PPARα* и *PPARβ/δ* у мышей с нокаутированным геном рецептора гормона роста (*GHR^{-/-}*) (Masternak et al., 2006). Авторы не обнаружили различий в величине экспрессии *IR*, *IRS1*, *IRS2*, *IGF1*, *GLUT4*, *PPARα* и *PPARβ/δ* у мышей дикого типа и *GHR^{-/-}*. Полученные неожиданные результаты свидетельствуют о том, что ограниченная калорийно диета может значительно модифицировать действие инсулина на сердце, однако высокая чувствительность мышей *GHR^{-/-}* к инсулину не связана с изменениями в уровне регуляции внутриклеточных сигналов инсулина.

Этой же группой исследователей было изучено влияние ограниченной калорийно диеты на экспрессию генов, регулирующих передачу сигнала в системе гормон роста—инсулин—IGF-1, в разных органах у мышей дикого типа, с нокаутированным геном рецептора гормона роста (*GHR^{-/-}*) и карликовых мышей Эймса (Bartke et al., 2007). Калорийно ограниченная диета дополнительно увеличивала продолжительность жизни карликовых мышей Эймса, но не мышей *GHR^{-/-}*. При этом у мышей трех исследованных групп не наблюдалось одинаковой динамики изменения в экспрессии генов инсулинового пути в разных органах под влиянием диеты. Основные результаты могут быть суммированы следующим образом.

1) Влияние мутаций (*GHR^{-/-}* и мутации, вызывающей карликовость) на экспрессию генов не идентично. Так, обе мутации приводили к увеличению экспрессии гена, активирующего рецептор пролиферации пероксисом (*PPAR*) γ и снижению экспрессии IGF-1 в печени по сравнению с нормальным контролем. Однако у *GHR^{-/-}* мышей была увеличена экспрессия генов *IR*, *IRS2* и *PPAR-α*, чего не наблюдалось у мышей Эймса.

2) Влияние ограниченной диеты на экспрессию генов у мышей Эймса и *GHR^{-/-}* существенно различалось. Такая диета усиливала в печени экспрессию *PPAR-α* и *IRS-1* только у мышей *GHR^{-/-}*.

3) Ограничение калорийности диеты у нормальных мышей не воспроизводит полностью эффекты карликовости и выключения гена рецептора гормона роста на экспрессию генов инсулинового сигнального пути. Так, у нормальных мышей такая диета не приводит к увеличению экспрессии *IR*, *IRS-1* и *PPAR-γ* и снижению экспрессии гена *IGF-1* в печени, как это имеет место у долгоживущих мышей с этими мутациями. Кроме того, ограниченная диета у нормальных мышей не воспроизводит стимулирующего влияния нокаута *GHR* на экспрессию протеинкиназы В (*Akt-1*, *Akt-2*) и ряда других генов *Foxo-1*, *G6Pase*, *SOD-2*, *PEPCK*, *RxR-α*, γ или β/δ . Калорийно ограниченная диета у нормальных мышей и мутантных мышей увеличивает

Таблица 14.4

Динамика изменений экспрессии генов в головном мозге, скелетных мышцах и сердце мышей при старении и ограничении калорийности диеты (Park, Prolla, 2005, с изменениями)

Старение	Ограничение калорийности диеты
Головной мозг	
↑ Воспалительный ответ	↑ Синтез ДНК
Индукция: каскада комплемента молекул МСН	Индукция: предшественников нуклеотидов факторов репликации ДНК
↑ Ответ на стресс	↑ Ответ на стресс
Индукция: факторов теплового шока генов окислительного стресса лизосомальных протеаз	Подавление: факторов теплового шока ответа на окислительный стресс NF-κappa-B сигнала
↓ Белковый обмен	↓ Белковый обмен
Угнетение обмена убиквитин-протеасома	Угнетение: синтеза тРНК факторов элонгации
↓ Ростовые и трофические факторы	↓ Ростовые и трофические факторы
Угнетение: генов развития нейральной пластичности	Индукция: генов развития нейротрофическая стимуляция
Скелетные мышцы	
↑ Ответ на стресс	↑ Белковый обмен
Индукция: факторов теплового шока генов окислительного стресса генов репарации ДНК	Увеличенный синтез Увеличенный обмен
↓ Энергетический обмен	↓ Энергетический обмен
Снижение гликолиза Дисфункция митохондрий	Индукция: гликолиза глюконеогенеза пентозо-фосфатного шунта
↑ Повреждение нейронов	↑ Биосинтез
Реиннервация	Индукция: синтеза жирных кислот предшественников нуклеотидов
Удлинение и рост нейритов	↓ Повреждение макромолекул
	Угнетение: факторов теплового шока индуцибельности систем детоксикации индуцибельности систем репарации ДНК

Таблица 14.4 (продолжение)

Старение	Ограничение калорийности диеты
Сердце	
↑ Структурные белки Индукция: отложения коллагена компонентов экстрацеллюлярного матрикса клеточной адгезии ↓ Метаболизм жирных кислот Снижение бета-окисления ↓ Синтез белка Угнетение факторов инициации	↑ Структурные белки Индукция: отложения коллагена компонентов экстрацеллюлярного матрикса структурной модуляции актина/тубулина ↓ Иммунный ответ Угнетение: молекул МНС генов комплемента ↓ Повреждение ДНК Угнетение транскриптов, индуцируемых повреждением ДНК Индукция генов репарации ДНК ↓ Апоптоз Угнетение проапоптотических факторов Индукция ингибиторов апоптоза

уровень белка Sirt-1, но он не изменен у мышей $GHR^{-/-}$, содержащихся на диете *ad libitum*.

4) Экспрессия генов, регулирующих инсулин и IGF-1, в различных органах по-разному модифицируется диетой и мутациями, приводящими к долголетию. Например, ограничение корма стимулирует сигнал гена *IRS-1* в печени и снижает его в мышцах у нормальных мышей, тогда как у мышей $GHR^{-/-}$, содержащихся на такой диете, экспрессия этого гена не изменяется в печени, хотя снижается в мышцах.

Авторы полагают, что хорошо документированное увеличение экспрессии генов *PGC-1 α* (коактиватор-1 α гена *PPAR- γ*) и *Sirt-1*, наблюдаемое у животных, содержащихся на калорийно ограниченной диете, не имеет существенного значения для увеличения продолжительности жизни или не эффективно у мышей, у которых действие гормона роста блокировано генетическими модификациями (Bartke et al., 2007).

В табл. 14.4 приведены основные результаты изучения в экспрессии генов при старении и его замедлении диетой уменьшенной калорийности у мышей. Следует подчеркнуть, что применение этих методов имеет свои ограничения (см. главу 3), и результаты, полученные с их использованием, не всегда возможно трактовать однозначно. Кроме того, изменения в уровне мРНК транскриптов не всегда отражают изменения в экспрессии генов.

Отмечают, что изменения экспрессии, которые, как полагают, ведут в конечном счете к увеличению продолжительности жизни и снижению час-

тоты развития опухолей, проявляются уже в течение первых 8 недель после начала применения калорийно ограниченной диеты мышей (Spindler, 2005).

При изучении в течение 9 лет влияния ограниченной калорийно диеты на профиль транскриптома в скелетных мышцах обезьян было установлено, что если при нормальном старении происходила активация генов, вовлеченных в воспаление и окислительный стресс, и угнетение экспрессии генов, участвующих в транспорте электронов в митохондриях и окислительном фосфорилировании, то при голодании увеличивалась экспрессия генов биосинтеза белка и уменьшение активности генов, регулирующих биоэнергетику митохондрий (Каюо et al., 2001). Авторы подчеркивают тот факт, что у обезьян ограничение калорийности диеты не оказывало какого-либо угнетающего влияния на экспрессию генов, наблюдающуюся при нормальном старении. Поэтому возможно, что такая диета замедляет старение у приматов на транскрипционном уровне, если животных переводят на нее в достаточно молодом возрасте. Другим объяснением этих результатов может быть предположение, что влияние калорийно ограниченной диеты на экспрессию генов имеет место только у короткоживущих видов и играет незначительную роль у приматов.

В 2000 г. исследованиями группы, возглавляемой L. Guarente, было установлено, что для увеличения репликативной продолжительности жизни дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* необходима функция гена *SIR2* (Lin et al., 2000). Этот ген кодирует белок sir2, являющийся НАД-зависимой гистоновой деацетилазой. Предполагалось, что этот белок, являющийся членом семейства сиртуиновых белков, увеличивает продолжительность жизни, уменьшая интенсивность метаболизма и/или снижая продукцию АКФ. Позднее группа D. Sinclair подтвердила эти данные и установила, что наряду с белком sir2 в этом процессе участвует ген *PNC1*, кодирующий никотинамидазу, деаминирующую никотинамид в никотиновую кислоту (Anderson et al., 2003). Никотинамид является ингибитором деацетилазной активности белка sir2, а никотинамидаза увеличивает деацетилазную активность этого белка, снижая уровень его ингибитора. Поскольку при этом было выявлено, что ограничение калорийности питания увеличивает уровень белка pnc1 и, что особенно важно, осмотический и тепловой стресс его также увеличиваются, эти данные послужили основанием для выдвижения гормезисной гипотезы действия такой диеты (Masoro, 1998) (см. ниже). Недавно было установлено, что подавление рапамицин-чувствительной протеинкиназы (TOR) увеличивает у дрожжей продолжительность жизни таким же образом, как и ограничение калорийности питания, а именно увеличивая активность Sir2 и стабилизируя локус рДНК (Medvedik et al., 2007).

В дальнейшем исследованиями группы L. Guarente были получены доказательства существенной роли сиртуинового белка Sirt1 в вызываемом ограниченной калорийно диетой увеличении продолжительности жизни млекопитающих (Picard et al., 2004; Guarente, 2005). В этой работе сверхэкспрессия Sirt1 угнетала накопление жира в мышечных фибробластах 3T3-L1, обработанных инсулином, дексаметазоном и изобутилметилксантином, т. е.

этот белок действовал как репрессор генов, определяющих адипогенез и накопление жира в клетках.

Более того, добавление в культуральную среду активатора *Sirt1* ресвератрола также снижало уровень жира и стимулировало его мобилизацию. У мышей в возрасте 12—16 недель с частично выключенным этим белком (*Sirt1*^{+/-}) наблюдалось снижение уровня свободных жирных кислот в плазме крови после ночного голодания, хотя степень мобилизации жира белыми адипоцитами была ниже, чем у мышей *Sirt1*^{+/+}. Авторы полагают, что уменьшение накопления жира в белых адипоцитах является первичным механизмом, которым ограниченная калорийно диета увеличивает продолжительность жизни у долгоживущих. Однако Е. J. Masoro (2004) считает такое явление преждевременным, поскольку ночное голодание не может считаться эквивалентным длительному ограничению калорийности питания. Анализируя данные, полученные на FIRKO мышах с выключенным геном инсулинового рецептора в жировой ткани (Bluher et al., 2003), Е. Masoro справедливо отмечает, что в этой работе также отсутствуют доказательства участия снижения уровня жира в увеличении продолжительности жизни. В поддержку своей точки зрения он приводит данные об отсутствии корреляции между содержанием жира в теле и продолжительностью жизни у самцов крыс F344, содержавшихся на *ad libitum* диете и положительной корреляции у крыс, содержавшихся на ограниченной диете (Bertrand et al., 1980). Более того, хотя генетически жирные мыши *ob/ob* при условии свободного доступа к корму не жили так долго, как в таких же условиях тощие мыши дикого типа, *ob/ob* мыши на ограниченной по калорийности диете, имели 48 % жира в теле и жили дольше, чем тощие мыши дикого типа на *ad libitum* диете (22 % жира в теле), и так же долго, как тощие мыши на ограниченной диете, имевшие только 13 % жира в теле (Harrison et al., 1984).

В опытах на крысах, содержавшихся с момента отъема от грудного вскармливания на ограниченной калорийно диете, было установлено, что у них повышена экспрессия гена *Sirt1* в мозге, печени, почках и висцеральной жировой ткани по сравнению с крысами, содержавшимися на диете без ограничений (Cohen et al., 2004). В этой работе было также выявлено, что сниженный уровень инсулина и IGF-1 ответственны за увеличение уровня *Sirt1* в культуре эмбриональной почки человека при добавлении сыворотки крови от голодавших крыс, а также что ограниченная калорийно диета усиливает деацетилазную активность белка *sir2*, уменьшая экспрессию гена *SIRT1*.

При добавлении в питательную среду ресвератрола или других веществ, стимулирующих деацетилазную активность сиртуиновых белков, наблюдалось увеличение продолжительности жизни нематод *C. elegans* и плодовых мух *D. melanogaster* (Wood et al., 2004). При этом ресвератрол не увеличивал дополнительно продолжительность жизни животных на ограниченной калорийно диете.

В опытах, проведенных на *C. elegans*, было показано, что ограничение питания активирует в нейронах их головы транскрипционные факторы

SKN-1 и PNA-4, регулирующие многие гены и дающие сигнал периферическим тканям увеличивать их метаболическую активность, т. е. включающим механизм вовлечения эндокринной системы (Bishop, Guarente, 2007; Panowski et al., 2007). Эти данные могут способствовать поиску новых метиков ограниченной калорийно диеты.

14.4.2. Влияние на апоптоз

В цитированной выше работе (Cohen et al., 2004) было также показано, что клетки эмбриональной почки человека (линия 293Т) в культуре с добавлением сыворотки от крыс, содержащихся на ограниченной калорийно диете, были более устойчивы к апоптозу, опосредованному геном Bax (Cohen et al., 2004). Вывод этих авторов, что Sirt1 замедляет старение, ослабляя апоптоз, противоречит точке зрения Н. R. Warner и соавт. (1995), полагающих, что именно торможение апоптоза приводит к замедлению старения при ограничении калорийности питания. На самом деле существуют доказательства возможности обоих механизмов. Так, хотя ограничение калорийности питания ослабляет возрастное усиление апоптоза в головном мозге крыс (Hiona, Leewenburgh, 2004), оно усиливает апоптоз в печени старых мышей (Mushkelishvili et al., 1996), толстой и тонкой кишке старых крыс. Однако следует заметить, что в работе Н. Y. Cohen и соавт. (2004) подчеркивается способность ограниченной калорийно диеты тормозить апоптоз, индуцируемый стрессом. Вместе с тем имеются довольно противоречивые данные на этот счет. Так, В. Grasl-Kraupp и соавт. (1994) показали, что такая диета усиливает как базальный, так и индуцируемый повреждением апоптоз в печени, тогда как К. Ando и соавт. (2002) обнаружили торможение под влиянием такой диеты апоптоза, индуцируемого стрессом. Обсуждение роли апоптоза в старении (Zhang, Herman, 2002) привело авторов к заключению, что имеющихся данных недостаточно для вывода, что механизм увеличения продолжительности жизни при калорийно ограниченной диете обусловлен усилением апоптоза.

14.4.3. Влияние на окислительный стресс

В 1996 г. R. Sohal и W. Weindruch (1996) и независимо от них В. Р. Yu (1996) предположили, что геропротекторный эффект ограниченной по калорийности диеты связан с ослаблением развивающихся с возрастом окислительных повреждений. Было убедительно показано, что у таких животных снижается уровень повреждений липидов, белков и нуклеиновых кислот. Установлено, что при длительном содержании на ограниченной калорийно диете генерация в митохондриях O_2^- и H_2O_2 снижается (Sohal, Weindruch, 1996). Однако убедительных данных об изменении активности ферментов системы антиоксидантной защиты при этом не обнаружено (Sohal, 2002; Bokov et al., 2004).

Полагают, что утрата белками под влиянием АФК сульфгидрильных групп (-SH), наблюдающаяся во многих органах и тканях организма, включая головной мозг, сердце, скелетные мышцы и почки, является одним из наиболее существенных проявлений окислительного стресса при старении. У животных, находившихся на калорийно ограниченном рационе, степень возрастного снижения сульфгидрильных групп белков была существенно снижена (Agarwal, Sohal, 1994). Аналогичный эффект наблюдали при изучении уровня карбонильных групп в белках мышей, содержавшихся на такой диете (Foster et al., 2000). Наибольший защитный в отношении окислительного стресса эффект ограниченного по калорийности питания проявляется в постмитотических клетках головного мозга, сердца и скелетных мышц.

В ряде работ исследовалось влияние ограниченной калорийно диеты на продукцию АФК. Было установлено снижение их генерации митохондриями, выделенными из сердца и печени, причем введение инсулина устраняло этот эффект (Lambert, Merry, 2004). G. Barja (2004) полагает, что замедление старения, вызываемое калорийно ограниченной диетой, обусловлено как снижением генерации АФК митохондриями, так и снижением окислительного повреждения митохондриальной ДНК в тканях животных, определяемого по уровню 8-гидроксигуанозина в мтДНК. В ядерной ДНК такого снижения уровня повреждений не наблюдалось. У крыс это уменьшение продукции митохондриальных АФК происходит в комплексе I в сердце и печени крыс и пропорционально степени редукции переноса электронов в комплексе I генератора АФК.

Следует отметить, что у трансгенных Big Blue мышей, несущих шаттл-вектор *lacI*, позволяющий идентифицировать соматические мутации, ограничение калорийности питания не приводило к сколько-нибудь существенному снижению частоты мутаций или их специфичности (Stuart et al., 2000). Мыши Big Blue позволяют с высокой точностью и надежностью выявлять мутации по типу замен пар оснований или небольшие делеции, тогда как большие делеции и хромосомные аберрации с помощью этой модели выявить не удастся. Показано, что у животных, содержащихся на калорийно ограниченном рационе, снижена экспрессия некоторых генов репарации ДНК (Petrini, 1999). Вместе с тем калорийно ограниченная диета существенно угнетала мутагенез, индуцируемый афлатоксином В₁ у мышей (Casci-ano et al., 1996).

Одним из механизмов уменьшения продукции митохондриями АФК при ограничении калорийности питания, как предполагают, является снижение в диете уровня метионина (Sanz et al., 2006). Действительно, снижение концентрации метионина в диете с 0.86 до 0.17 % увеличивало продолжительность жизни самцов крыс F344 на 30 % (Orentreich et al., 1993).

У долгоживущих карликовых мышей Snell (*dw/dw*), карликовых мышей Ames (*df/df*) и мышей с нокаутированным геном рецептора гормона роста (GHR-KO) наблюдалась большая устойчивость тканей ко многим цитоток-

сическим агентам по сравнению с мышами дикого типа. Однако фибробласты мышей *dw/dw* и GHR-KO, содержащихся на калорийно ограниченной диете, не были более резистентны к окислительному стрессу, индуцируемому ультрафиолетовым облучением, перекисью водорода или кадмием, чем фибробласты контрольных животных (Harper et al., 2006). Эти наблюдения свидетельствуют о том, что устойчивость к стрессу при ограниченной калорийно диете может проявляться различным образом, в зависимости от использованной экспериментальной модели. Одним из возможных механизмов, которым может реализоваться защитное действие ограниченной калорийно диеты, может быть уменьшение перекисного окисления мембран клеток (Yu, 1996).

14.4.4. Влияние на систему глюкоза—инсулин—гормон роста—IGF-1

Как уже отмечалось выше, ограничение калорийности питания вызывает стойкое снижение уровня глюкозы и инсулина в плазме крови, а также многих других гормонов, что позволило назвать этот метод «псевдогипофизэктомией» из-за схожести вызываемых эффектов (Everitt et al., 1980). Исходя из этих данных, а также наблюдений о том, что гипергликемия и гиперинсулинемия оказывают повреждающий эффект, весьма сходный с наблюдаемым при старении, E. J. Masoro (2000) предположил, что геропротекторное действие калорийно ограниченной диеты обусловлено именно этим механизмом. Было установлено, что такая диета уменьшает гликозилирование белков и накопление продуктов глубокого гликозилирования (AGE, см. главу 4). Скелетные мышцы животных, содержащихся на ограниченной по калорийности диете, были более чувствительны к действию инсулина (Cartee et al., 1994). Гипофизы животных на калорийно ограниченной диете продуцируют меньше гормона роста, в их крови снижены концентрации IGF-1 и гормона роста (Sonntag et al., 1999), что, как полагают авторы, является ведущим фактором увеличивающего продолжительность жизни действия калорийно ограниченной диеты. Данные о существенном увеличении продолжительности жизни у карликовых мышей Эймса и мышей с нокаутированным геном рецептора IGF-1 (см. главу 12) соответствуют этому предположению. Интересно, что если карликовых мышей содержать на калорийно ограниченной диете, то происходит дополнительное увеличение продолжительности жизни мышей (Bartke et al., 2003), что позволило авторам высказать предположение о том, что механизмы увеличения продолжительности жизни в этих двух случаях не идентичны. Отмечено, что характер изменения кривых выживаемости при этом тоже различен: у карликовых мышей имеет место параллельный сдвиг кривой вправо, что свидетельствует о замедлении начала старения, тогда как при ограничении калорийности питания имеет место замедление скорости популяционного старения (Masoro, 2003).

14.4.5. Влияние на репродуктивную систему

Как упоминалось, уже в первых экспериментах с ограничением питания было выявлено замедление старения репродуктивной системы. Когда крысы-самки содержались на ограниченной диете с 45-го дня жизни до возраста 6 месяцев, они сохраняли способность к размножению до 16—23-месячного возраста, когда контрольные самки уже были стерильны (Osborne, Mendel, 1917; цит. по: Masoro, 2003). Впоследствии было установлено, что у молодых самок крыс калорийно ограниченная диета все же снижает фертильность, хотя она дольше сохраняется по сравнению с контрольными животными (Merry, Holehan, 1979). При этом у крыс реже была частота эстральных циклов, а число плодов в пометах уменьшалось. Оказалось, что в отличие от самок калорийно ограниченная диета у самцов крыс не замедляет возрастного снижения репродуктивной функции (Merry, Holehan, 1979). Было установлено, что у 22-месячных самок мышей, длительно содержавшихся на такой диете, сохраняется высокий уровень рецепторов к эстрогенам в ядрах гипоталамуса, регулирующих овуляторный выброс гонадотропинов, характерный для молодых животных (Timiras et al., 2005). При ограничении калорийности рациона не наблюдается возрастного снижения функции эпифиза (Stokkan et al., 1991), гормоны которого играют важную роль в регуляции репродукции и антиокислительной защитной системы организма и обладают отчетливым геропротекторным эффектом. Интересно, что у некоторых видов животных ограничение потребления корма не вызывает изменений репродуктивной способности (Kirk, 2001; Carey et al., 2002).

Интересны результаты ограничения калорийности корма у дрозофил, достигаемого разведениями питательной среды (Patridge et al., 2005). Снижение концентрации корма вначале приводило к увеличению продолжительности жизни, которое достигало своего максимума, а затем, при дальнейшем уменьшении питания, наблюдалось ее сокращение. При этом ежедневное число откладываемых самками яиц снижалось линейно пропорционально снижению концентрации питательной среды.

14.4.6. Влияние на иммунную систему

Замедление возрастных изменений в иммунной системе может иметь существенное значение для геропротекторного действия ограниченной калорийно диеты. Имеются данные, что при содержании мышей на такой диете с одномесячного возраста увеличивает задержку наивных CD4 и CD8 Т-клеток в периферической крови и селезенке (Masoro, 2003; Nikolich-Zugich, Messaoudi, 2005). Этот эффект наблюдается уже в возрасте 3 месяцев и сохраняется до 30-месячного возраста. Остается неясным, однако, увеличивает ли ограниченная по калорийности диета абсолютное и относительное количество наивных клеток у мышей, стимулируя их продукцию в тимусе, улучшая их поддержание в периферической крови, замедляя избыточную

Таблица 14.5

Влияние старения и ограниченной калорийно диеты на параметры иммунной системы у грызунов и приматов (Nikolich-Zugich, Messaoudi, 2005, с изменениями)

Показатели	Грызуны		Обезьяны	
	старение	калорийно ограниченная диета	старение	калорийно ограниченная диета
Число циркулирующих лимфоцитов	=	↓	=	↓
Наивные Т клетки	↓	↑	↓	↑
Провоспалительные цитокины: IL-6, TNF- α , IFN- γ	↑	↓	↑	↓
Пролиферация Т-клеток	↓	↑	↓	↑
Устойчивость к вирусу гриппа	↓	↑	↓	↓

активацию Т-клеток, или замедляя трансформацию наивных клеток в клетки памяти.

Длительное ограничение калорийности питания восстанавливает пролиферативную способность Т-лимфоцитов при стимуляции митогенами. Показано, что этот эффект может быть связан как с увеличением апоптоза старых клеток, так и их повышенной уязвимостью к повреждающему действию свободных радикалов (Nikolich-Zugich, Messaoudi, 2005).

У мышей (NZB×NZW)F₁, подверженных аутоиммунным заболеваниям, таким как системная красная волчанка, колит, увеоретинит, ограниченная калорийно диета снижает частоту и уменьшает тяжесть аутоиммунной патологии (Jolly, 2004). При этом в плазме крови снижается уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- γ) и увеличивается уровень иммуносупрессорных цитокинов, таких как TGF- β и IL-10. Аналогичный эффект наблюдался и у обычных, не имеющих аутоиммунных заболеваний мышей, однако отсутствовал у крыс линии Brown Norway (Nikolich-Zugich, Messaoudi, 2005).

Сравнительный анализ эффектов старения и ограниченной калорийно диеты на параметры иммунной системы у мышей и обезьян (табл. 14.5) показал, что они во многом схожи. Вместе с тем указывают на многие еще остающиеся неясными моменты в механизме действия ограниченной по калорийности диеты на состояние иммунной системы (Nikolich-Zugich, Messaoudi, 2005).

Недавно I. Messaoudi и соавт. (2006) сообщили, что такая диета замедляет возрастные изменения иммунитета у макак-резус. Было установлено, что 19- и 23-летние обезьяны (средняя продолжительность жизни макак-резус в неволе — 25 лет), содержащиеся на диете, ограниченной по калорийности на 30 % на протяжении большей части взрослой жизни (13—18 лет), имели меньшие изменения в зависимом от возраста соотношении «наивных»

Т-клеток к Т-клеткам памяти, чем контрольные особи. Разнообразие Т-клеточных рецепторов также лучше сохранилось у обезьян на ограниченном рационе. Известно, что при старении имеет место тенденция к увеличению продукции воспалительных цитокинов, секретируемых стимулированными Т-клетками памяти, и это изменение также было менее выражено у макак, содержащихся на калорийно ограниченной диете, но не для всех цитокинов. Авторы отметили, что эффекты кратковременного воздействия такого рациона на иммунитет, т. е. наблюдаемые через 2—4 года ограничения диеты, подобны таковым при самом старении, однако еще 10 лет продолжавшееся ограничение ослабило эти специфические стороны иммуностарения.

Полученные доказательства того, что кратковременное (до 4 лет) и длительное ограничение калорийности питания может иметь противоположные эффекты на иммунитет у макак-резус, имеют важное значение при разработке новых проектов и интерпретацию продолжающихся и будущих исследований эффектов ограниченной калорийно диеты у людей. В дополнение новые исследования на лабораторных мышах поставили важные вопросы о том, как такая диета может влиять на ответ на инфекции. В частности, в двух работах (в тесте на внутрибрюшинное введение полимикробной смеси и тесте на введение вируса мышинного гриппа) было показано, что при ограничении калорийности питания увеличивается заболеваемость и смертность мышей (Sun et al., 2001; Gardner, 2005). Данные о том, что ограничение калорийности питания может повышать чувствительность по крайней мере к некоторым инфекционным заболеваниям, должны учитываться в ведущихся исследованиях по влиянию такой диеты на людей.

14.4.7. Гормезис

В 1998 г. Е. Masoro высказал предположение, что гормезис также может быть одним из механизмов геропротекторного действия ограниченной по калорийности диеты, которую можно рассматривать как мягкий стрессирующий фактор. У крыс и мышей при этом повышена продукция стрессорных белков в ответ на повреждение, повышен уровень кортизола в крови и часто снижен иммунитет (Masoro, 2003, 2005).

Важно отметить, что перевод животных на ограниченную по калорийности диету (на 40 % и более) сопровождается гибелью части подопытных животных (до 30 %) на первых этапах адаптации, что, по сути, производит жесткий отбор потенциальных «долгожителей». У отобранных таким образом особей голодание замедляет процессы развития и возникновения ассоциированных с возрастом патологических процессов, увеличивает их продолжительность жизни (Божков, 2001). Животные, находящиеся на калорийно ограниченной диете, весьма подвержены действию стрессирующих факторов, что диктует необходимость содержания их в условиях, сводящих до минимума возможные воздействия внешней среды (Божков, 2001; Masoro, 2003). У млекопитающих такая диета приводит к индукции белка SIRT1,

который стимулирует резистентность клеток к апоптозу, ослабляя способность *p53* вызывать апоптоз и усиливая активность антиапоптозной системы *Ku70-Bax* (Sinclair, 2005).

14.4.8. Эволюционный аспект

Эволюция — не приспособление вида к незнакомой среде, но победа воспоминаний над действительностью.

Иосиф Бродский

При анализе возможного эволюционного значения ограничения пищи для увеличения продолжительности жизни должны быть рассмотрены три возможности (Kirkwood, Shanley, 2005).

1. Увеличение продолжительности жизни, вызываемое ограничением пищи, представляет собой прямую эволюционную адаптацию.

2. Влияние ограничения пищи на продолжительности жизни опосредовано механизмами, которые существуют в связи с балансом ресурсов (trade-off), но сами по себе не являются непосредственно адаптивными.

3. Эффект ограничения пищи состоит в простом механистическом ответе, который не имеет особого значения для эволюционного контроля старения и долголетия.

В дикой природе в периоды ограниченного по каким-либо причинам количества корма (например, при засухе) размножение грызунов (мышей и крыс) существенно угнетается. Это может давать животным, которые отвечают замедлением репродуктивного старения в ответ на голод, селективное преимущество для выживания (Harrison, Archer, 1989). R. Holliday (1989) полагает, что избирательное преимущество имеют индивидуумы с геномом, который отвечает на ограничение поступления пищи переключением энергозатрат на поддержание постоянства сомы, а не на репродукцию. При длительном ограничении доступа к пище (как это имеет место при экспериментальном ограничении калорийности питания) такое переключение приводит к замедлению старения. Когда же корма становится вдоволь, такие особи быстро восстанавливают фертильность и производят потомство. Эта теория получила поддержку и развитие в ряде последующих работ. Полагают, в частности, что наряду с хорошо известными сезонными колебаниями способности к размножению, периодами оцепенения и гибернации геропротекторный эффект ограничения калорийности питания может быть адаптивным фактором при непредсказуемом (случайном) голодании (Masoro, Austad, 1996). Кроме того, поскольку выживание связано с поиском пищи и созданием ее запасов, что сопряжено с увеличением конфронтации с конкурентами, этот механизм эволюционно важен и служит для переключения потока энергии на борьбу за выживание. В этом позиция авторов находится в соответствии с теорией гомеостатизма (см. выше). Эта точка зрения близка

также к представлениям о сходстве индуцируемого калорийно ограниченной диетой состояния в организме и состояния гибернации (зимней спячки) (Walford, Spindler, 1997). Недавние наблюдения, выполненные на 10 видах коловраток (Kirk, 2001), и результаты компьютерного моделирования выживания виртуальной дикой мыши (Shanley, Kirkwood, 2001) свидетельствуют в пользу гипотезы R. Holliday.

14.5. ОГРАНИЧЕНИЕ КАЛОРИЙНОСТИ ПИТАНИЯ У ЧЕЛОВЕКА

Несмотря на впечатляющие результаты исследования воздействия калорийно ограниченной диеты на продолжительность жизни лабораторных животных, включая обезьян, вопрос о применимости этого подхода для увеличения продолжительности жизни человека остается открытым (Dirks, Leeuwenburgh, 2006). При анализе результатов Балтиморского лонгитудинального проекта по изучению старения было установлено, что выживаемость мужчин существенно выше, если они имеют более низкую температуру тела, низкий уровень инсулина в крови и выше уровень дегидроэпандростерона по сравнению с другими обследуемыми по этой программе (Roth et al., 2002). Среднее потребление калорий жителями Японии составляет 2761 кКал в день, что на 17 % меньше, чем потребляют жители экономически развитых стран Европы (3314 кКал/день) и на 27 % меньше, чем жители США (3774 кКал/день), что можно интерпретировать как доказательство того, что жители Японии, имеющие наибольшую ожидаемую продолжительность жизни в мире, уже находятся на ограниченной калорийно диете (Goto, 2006; Willcox et al., 2006, 2006a). Интересно, что в Японии калорийность питания практически не изменяется с 1950 г. и даже несколько снизилась в последние годы. В префектуре Окинава, отличающейся самой большой ожидаемой продолжительностью жизни в Японии и самой высокой частотой столетних (около 50 на 100 000 человек населения, что в 4—5 раз выше, чем в большинстве индустриализированных стран), ежедневное потребление калорий существенно ниже, чем в целом по стране (Goto, 2006). При этом, на Окинаве смертность от инсульта, рака и сердечно-сосудистых заболеваний была также меньше. Вместе с тем, несмотря на то что процент столетних на Окинаве выше, чем где-либо в другом месте, продолжительность жизни самых старых людей на этом острове не превышает таковой в других регионах (Hollooszy, Fontana, 2007). Это наблюдение отличает данные, полученные на людях, от результатов опытов по ограничению калорийности питания у крыс и мышей, поскольку самые старые особи на такой диете всегда живут дольше, чем самые старые, получавшие корм *ad libitum*.

По данным Л. П. Хорошиной (2002), люди среднего и пожилого возраста, пережившие в детстве блокаду Ленинграда, умирали достоверно раньше (на 1.3—1.8 года), чем люди в группе сравнения. Ею выявлено уско-

ренное развитие многих соматических заболеваний у таких людей. Так, у женщин достоверно чаще выявлялись сахарный диабет, выраженное ожирение, тяжелая артериальная гипертензия, хронический атрофический пангастрит. У мужчин, переживших блокаду, таких заболеваний выявлено не было, но наблюдалось учащение развития желчекаменной болезни. У мужчин также выявлены ускоренные темпы развития заболеваний, более тяжелый вариант течения атеросклеротического поражения аорты, у них чаще были острые инфаркты миокарда. Л. П. Хорошнина (2002) полагает, что воздействие экстремальных факторов, и прежде всего длительного голодания, вызывает дисфункции многих регуляторных систем: гипоталамо-гипофизарно-эндокринных структур, эндотелия сосудов, изменения тонуса симпатической нервной системы и т. д., ведущие в конечном счете к ускоренному старению организма и развитию связанной с возрастом патологии.

При выполнении проекта «Биосфера-2», заключавшегося в двухлетнем пребывании людей в пустыне штата Аризона в экологически замкнутом и изолированном от внешней среды помещении, с ограниченным на 30 % рационом, были получены данные свидетельствующие о некоторых положительных изменениях состояния и физиологических параметров испытуемых (Weyer et al., 2000). В частности, было отмечено снижение основного обмена, температуры тела, систолического и диастолического артериального давления. Кроме того, снижалась концентрация в крови глюкозы, инсулина и тиреоидных гормонов.

Наблюдения над пациентами дома сестринского ухода для престарелых в Испании показали, что 35 % сокращение калорийности питания в течение 3 лет сопровождалось уменьшением посещаемости врача и небольшим уменьшением смертности (Hursting et al., 2003). Жители острова Окинава, потребляющие на 40 % меньше калорий, чем жители основных островов Японии, живут дольше и имеют меньшую частоту злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний (Heilbronn, Ravussin, 2003). Результаты пилотного эксперимента по ограничению калорийности питания в течение 2 лет у людей (проект «Биосфера-2») также свидетельствуют о положительном влиянии такой диеты на физиологические функции организма (Weyer et al., 2000).

L. Fontana et al. (2004) сообщили о результатах исследования, в котором оценивалась эффективность ограничения калорийности питания у людей, соблюдавших такую диету в среднем в течение 6 лет, по сравнению с подобранными по возрасту и другим параметрам здоровых людей, придерживавшихся обычной американской диеты. Средний возраст 18 испытуемых был 50 ± 10 лет (от 35 до 82 лет), все они не курили, не имели хронических заболеваний и не принимали гиполипидемических, антигипертензивных или других лекарств. Испытуемые потребляли ежедневно от 1112 до 1958 кКал. В их рацион входили фрукты, овощи, орехи, злаки, протеины и мясо. 26 % калорий они получали из белков, 28 % из жиров и 46 % из углеводов. Никто из них не употреблял сладкие напитки, закуски и десерт. Лица, вошедшие в контрольную группу (18 человек), потребляли 1976—

3537 кКал в день и не имели никаких ограничений в сладком. Было установлено, что у лиц, придерживавшихся органиченной по калорийности диеты, был меньше вес тела, уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицериды, глюкозы, инсулина, С-реактивного белка, тромбоцитарного фактора роста АВ (PDGF-AB), систолического и диастолического артериального давления и выше уровень липопротеинов высокой плотности, чем в контрольной группе. Авторы полагают, что диета ограниченной калорийности существенно снизила риск развития атеросклероза у испытуемых, что подтверждалось также сниженным у них на 40 % толщины интимы медиа артерий. Было отмечено также снижение частоты развития воспалительных процессов у испытуемых по сравнению с контрольной группой.

В другом исследовании добровольцы в течение 6 месяцев придерживались диеты, калорийность которой составляла на 25 % меньше необходимой для обеспечения базальных энергетических затрат, либо диеты, ограниченной на 12.5 % в сочетании с физической нагрузкой, соответствующей 12.5 % энергетических затрат, или очень низкокалорийной диеты (890 кКал/день), до 15 % снижения веса тела (Heilbronn et al., 2006). Через 6 месяцев наблюдалось снижение веса тела, уровня инсулина в крови натощак, тогда как уровень глюкозы и экскреции ДГЭА-сульфата не изменялся по сравнению с показателями у контрольной группы. Во всех группах при ограничении калорийности диеты снижалась температура тела и уровень повреждений ДНК, тогда как концентрация карбонильных остатков белка не изменялась. Авторы отметили, что величины двух биомаркеров старения (уровень инсулина натощак и температура тела) отчетливо снижались при ограничении калорийности диеты у людей.

В более продолжительном исследовании (1 год) (Racette et al., 2006) принимали участие добровольцы в возрасте 50—60 лет и был менее строгий режим ограничения, составивший 16 % в первые 3 месяца и 20 % в последующие. Такое питание предоставлялось с 3 месяцев. Участники посещали еженедельные индивидуальные или групповые собрания первые 6 месяцев, потом реже. Вторая группа, «упражнений», пыталась сохранять исходное потребление калорий, но выполняла достаточно упражнений, чтобы создать энергетический дефицит, эквивалентный таковому в первой группе. Все обследуемые еженедельно взвешивались и работали с физиологами для разработки и мониторинга программы упражнений. Контрольная группа не имела ограничений по диете и не занималась упражнениями. Ее членам только были даны советы по здоровому питанию. Через 1 год члены группы с ограничением калорийности питания потеряли примерно 11 % веса тела и 5 % жировых отложений. В группе выполнявших упражнения потеря веса тела составила 8.4 % и на 5 % уменьшились жировые отложения. Участники контрольной группы потеряли 1.7 % веса тела, и у них не было выявлено изменений в величине жировых отложений. Соблюдение правил в группе с ограничением питания было лучше в первые 6 месяцев, чем в последующие. На протяжении всего года группа с ограничением питания достигла снижения калорийности на 11.5 % по сравнению с исходным, тогда

как группа, выполнявшая упражнения, достигла 59 % от предписанного плана упражнений. В целом первые результаты исследований влияния ограниченной по калорийности диеты на человека свидетельствуют о том, что такая диета обладает довольно мощным превентивным эффектом, прежде всего в отношении вторичных проявлений старения. К таким эффектам относится существенное снижение риска развития атеросклероза и диабета, увеличение адаптивных возможностей организма (наблюдаемое у мышей и крыс), снижение воспалительных факторов (уровня С-реактивного белка и TNF α , уровня трийодтиронина и более эластичный («молодой») левый желудочек сердца при доплер-эхографии (Holloszy, Fontana, 2007).

Как указывает в своем комментарии S. N. Austad (2007), эти испытания влияния калорийно ограниченной диеты на людях, особенно рассматриваемые в контексте других исследований на приматах, ставят два важных вопроса. Первый — если бы мы были уверены, что такая диета замедляет старение у людей, способны ли люди даже на небольшое ограничение потребления калорий? Ответ, очевидно, отрицательный, что неудивительно в свете склонности к тучности в последнее время, кроме, конечно, небольшого количества энтузиастов. Люди, решившие принять участие в исследованиях эффектов ограниченной калорийно диеты, даже при достаточном консультировании и контроле, не смогли достичь целевых 20 % снижения веса в течение года. Средний участник тем не менее поддерживал около 11 % снижения веса, и возможно, что такой режим может быть полезен для здоровья и самочувствия.

Несмотря на в целом положительный эффект ограничения калорийности питания у людей, все же отмечают, что такая диета может иметь и негативные последствия для некоторых физиологических функций организма. Среди таких проявлений — низкое артериальное давление, потеря либидо, нарушения менструального цикла, остеопороз, повышенная чувствительность к холоду, физическая слабость, замедление заживления ран, депрессия, раздражительность и психологический дискомфорт (Dirks, Leeuwenburgh, 2006). Полагают, что ограничение калорийности питания будет положительно влиять на большинство людей, живущих в условиях изобилия пищи, приводя к снижению избыточной жировой ткани и последующей патологии. Однако анализ данных о влиянии голода на здоровье и продолжительность жизни людей в прошлом свидетельствует о том, что необходимо с осторожностью экстраполировать на человека результаты экспериментов по ограничению калорийности питания у лабораторных животных, живущих в неволе (Prentice, 2005).

В обширном проспективном исследовании Национального института здоровья США и Американской ассоциации пенсионеров оценивалось влияние так называемой средиземноморской диеты на смертность за 1995—2005 гг. в когорте, включающей 214 248 мужчин и 166 012 женщин. Результаты, опубликованные в декабре 2007 г. (Mitrou et al., 2007), свидетельствуют о существенном снижении как общей смертности, так и смертности от некоторых причин. Так, у мужчин смертность от сердечно-сосуди-

стых заболеваний, рака и любых причин составила соответственно 0.78, 0.83 и 0.79. У женщин на 12 % снизилась общая смертность и на 20 % смертность от всех причин.

14.6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ограничение калорийности питания является наиболее верифицированным методом увеличения продолжительности жизни животных в эксперименте. Предполагается, что в механизмах увеличения продолжительности жизни при ограничении калорийности питания основную роль играют такие факторы, как замедление роста, уменьшение содержания жира в теле, замедление нейроэндокринных или иммунологических возрастных сдвигов, увеличение репарации ДНК, изменения скорости биосинтеза белков и экспрессии генов, снижение температуры тела и основного обмена, ослабление окислительного стресса (табл. 14.6). Некоторые из этих механизмов, по-видимому, имеют меньшее значение. Так, поскольку ограничение калорийности диеты, начатое в возрасте 12 месяцев, также увеличивает максимальную продолжительность жизни (Weindruch, Walford, 1988), очевидно, что замедление скорости роста несущественно для продления жизни. Весьма относительно и значение роли снижения содержания жира в теле, поскольку его связь с максимальной продолжительностью жизни у грызунов, содержащихся с питанием без ограничения, неочевидна, а при ограниченном питании — прямо пропорциональна (Weindruch, Walford, 1988). До-

Таблица 14.6

Гипотезы, объясняющие механизм увеличения продолжительности жизни при ограничении калорийности питания (Masoro, 2004, с дополнениями)

Гипотеза	Авторы
Замедление роста	McCay et al., 1935
Уменьшение содержания жира в теле	Berg, Simms, 1960
Уменьшение интенсивности метаболизма	Sacher, 1977
Нарушения в системе глюкоза—инсулин	Masoro et al., 1992
Стимуляция апоптоза	Warner et al., 1995
Снижение температуры тела	Koizumi et al., 1996
Ослабление окислительного стресса	Sohal, Weindruch, 1996
Гормезис	Masoro, 1998
Нарушения в оси гормон роста—IGF-1	Sonntag et al., 1999
Увеличение физической активности	McCarter, 2000
Увеличение белкового обмена	Tavernakis, Driscoll, 2002
Увеличение активности белка sir2	Picard et al., 2004
Длительная активация АМФ-киназы	McCarty, 2004

вольно противоречивы данные в отношении роли уменьшения скорости метаболических процессов при ограниченной калорийности питания. Указывают, что бо́льшая часть потребляемой энергии у животных, содержащихся в условиях ограничения калорийности питания, расходуется на поддержание температуры тела, поскольку у них отсутствует жировой слой и понижена на 2 °C температура тела (Duffy et al., 1989).

Несмотря на значительный прогресс в исследованиях с использованием калорийно ограниченной диеты, остается все же неясным точный механизм ее влияния на продолжительность жизни и не получен ответ на вопрос, лежит ли она в основе адаптационной пластичности. Данные, полученные в последние годы о межвидовых и внутривидовых различиях в реакции организмов на применение такой диеты, могут пролить свет на эту проблему. Так, например, показан острый ответ на калорийное ограничение диеты у дрозофил, заключающийся в снижении начальной смертности, но не в снижении скорости старения (Mair et al., 2003; Patridge et al., 2005). Эта ситуация сходна с наблюдающейся у мышей (Dhabbi et al., 2004), но не у крыс, у которых имеет место снижение скорости старения (Patridge et al., 2005). Одно из объяснений различий между мышами и крысами состоит в том, что взрослые мыши могут впадать в состояние ленивой неподвижности (Rikke et al., 2003). Снижение температуры тела при этом состоянии может быть дополнительным механизмом сохранения энергии. Существенные различия в способности отвечать снижением температуры тела на такую диету, обнаруженные у мышей различных линий, могут дать важную информацию об относительной важности острого и долговременного ответа на калорийное ограничение диеты (Kirkwood, Shanley, 2005). Полагают, что у дрожжей калорийное ограничение питания вызывает изменения в метаболизме, характеризующиеся сдвигом от ферментации к дыханию (Lin et al., 2002). Работы о возможном эволюционном значении такого метаболического сдвига пока отсутствуют. Исследования в этом направлении могут быть весьма плодотворны для понимания общих путей и механизмов влияния калорийно ограниченной диеты на старение и долголетие у различных видов (Kirkwood, Shanley, 2005).

Результаты опытов с ограничением калорийности питания у генетически модифицированных мышей свидетельствуют о принципиальной важности степени нарушения (полная или неполная блокада) проведения сигнала в системе инсулин/IGF-1 для увеличения продолжительности жизни. Мыши, у которых отсутствие сигнала IGF-1 индуцируется выключением генов *IGF-1* или *IGF-1R*, редко доживают до периода взрослости. Напротив, частичное выключение сигнала у мышей *IGF-1R*^{+/-}, со сниженным на 50 % уровнем рецепторов IGF-1, мыши Эймса, Снелл и *GHR*^{-/-} с тканеспецифической недостаточностью экспрессии IGF-1, живут существенно дольше нормальных сиблингов (Bartke et al., 2007). Аналогичным образом отсутствие инсулина или его действия у мышей и человека ведет к развитию сахарного диабета и гибели, тогда как снижение уровня инсулина у мутантных карликовых мышей, мышей с выключенным геном рецептора гормона рос-

та ($GHR^{-/-}$) или отсутствием гена рецептора инсулина (IRs) в жировой ткани ($FIRKO$), приводит к увеличению продолжительности жизни животных (Bartke et al., 2007; см. также главу 12). В соответствии с этим умеренное или ограниченное определенными органами снижение уровня передачи сигнала IGF-1 и инсулина сопровождается увеличением продолжительности жизни, тогда как более сильное снижение или полная блокада этого сигнального пути может приводить к неблагоприятным последствиям или даже к летальному исходу. Этот вывод позволяет внести количественный аспект в объяснение кажущегося противоречия между эндокринной ситуацией, ведущей к серьезным заболеваниям у человека, но увеличивающей продолжительность жизни у мышей. Есть основания полагать, что в механизме увеличения продолжительности жизни при ограничении калорийности питания основную роль играет формируемое такой диетой сочетание умеренного снижения экспрессии IGF-1 и уменьшения уровня инсулина, сопровождающееся повышением чувствительности тканей к нему.

Литература

- Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. 468 с.
- Божков А. И. Низкокалорийная диета как модель увеличения продолжительности жизни и исследования механизмов старения // Успехи геронтол. 2001. Т. 7. С. 89—99.
- Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Экспериментальные пути продления жизни. Л.: Наука, 1988. 248 с.
- Хорошичина Л. П. Голодание в детстве как причина болезней в старости (на примере малолетних жителей блокированного Ленинграда). СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2002. 188 с.
- Agarwal S., Sohal R. S. Aging and protein oxidative damage // Mech. Ageing Dev. 1994. Vol. 75. P. 11—19.
- Anderson R. M., Bitterman K. J., Wood J. G. et al. Nicotinamide and PNC1 govern life-span extension by caloric restriction in *Saccharomyces cerevisiae* // Nature. 2003. Vol. 423. P. 181—185.
- Ando K., Higami Y., Tsuchiya T. et al. Impact of aging and life-long calorie restriction on expression of apoptosis-related genes in male F344 rat liver // Microsc. Res. Tech. 2002. Vol. 59. P. 293—300.
- Austad S. N. Vertebrate aging research 2006 // Aging cell. 2007. Vol. 6. P. 135—138.
- Barja G. Aging in vertebrates, and the effect of caloric restriction: a mitochondrial free radical production — DNA damage mechanism? // Biol. Rev. 2004. Vol. 79. P. 235—251.
- Bartke A., Chandrashekar V., Dominici F. et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF01) and aging: controversies and new insights // Biogerontology. 2003. Vol. 4. P. 1—8.
- Bartke A., Masternak M. M., Al-Regaiey K. A., Bonkowski M. S. Effects of dietary restriction on the expression of insulin-signaling-related genes in long-lived mutant mice // Interdiscipl. Top. Gerontol. 2007. Vol. 35. P. 69—82.
- Berg B. N., Simms N. S. Nutrition and longevity in the rat. II. Longevity and onset of disease with different levels of food intake // J. Nutr. 1960. Vol. 71. P. 255—263.
- Bertrand H. A., Lynd F. T., Masoro E. J., Yu B. P. Changes in adipose tissue mass and cellularity through adult life of rats fed ad libitum or life-prolonging restricted diet // J. Gerontol. 1980. Vol. 35. P. 827—835.
- Bishop N. A., Guarent L. Two neurons mediate diet-restriction-induced longevity in *C. elegans* // Nature. 2007. Vol. 447. P. 545—549.

- Bluher M., Kahn B. B., Kahn C. R. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue // *Science*. 2003. Vol. 299. P. 572—574.
- Bokov A., Chaudhuri A., Richardson A. The role of oxidative damage and stress in aging // *Mech. Ageing Dev.* 2004. Vol. 125. P. 811—826.
- Bonkowski M. S., Roche J., Masternak M. M. et al. Target disruption of growth hormone receptor interferes with the beneficial action of caloric restriction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. P. 7901—7905.
- Cao X. Y., Liu J., Lian Z. R. et al. Cloning of differentially expressed genes in human hepatocellular carcinoma and nontumor liver // *World J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 7. P. 579—582.
- Carey J. R., Liedo P., Harshman L. et al. Life history response of Mediterranean fruit flies to dietary restriction // *Aging Cell*. 2002. Vol. 1. P. 140—148.
- Cartee G. D., Kietz E. W., Briggs-Tung C. Adaptation of muscle glucose transport with caloric restriction in adult, middle-aged and old rats // *Am. J. Physiol.* 1994. Vol. 266. P. R1443—R1447.
- Casciano D. A., Chou M., Lyn-Cook L. E., Aiidoo A. Calorie restriction modulates chemically induced in vivo somatic mutation frequency // *Environ. Mol. Mutagen.* 1996. Vol. 27. P. 162—164.
- Cohen H. Y., Miller C., Bitterman K. J. et al. Calorie restriction promotes cell survival by inducing SIRT1 // *Science*. 2004. Vol. 305. P. 390—392.
- Dempsey J. L., Pfeiffer M., Morley A. A. Effect of dietary restriction on in vivo somatic mutation in mice // *Mutat. Res.* 1993. Vol. 291. P. 141—145.
- Descamps O., Riondel J., Ducros V., Roussel A. M. Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting // *Mech. Ageing Dev.* 2005. Vol. 125. P. 1185—1191.
- Dhahbi J. M., Kim H.-J., Mote P. L. et al. Temporal linkage between the phenotypic and genomic responses to caloric restriction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101. P. 5524—5529.
- Dirks A. J., Leeuwenburgh C. Caloric restriction in humans: potential pitfalls and health concerns // *Mech. Ageing Dev.* 2006. Vol. 127. P. 1—7.
- Duffy P., Feuers R. J., Leaney J. et al. Effect of chronic caloric restriction on physiological variables related to energy metabolism in the male Fischer 344 rat // *Mech. Ageing Dev.* 1989. Vol. 48. P. 117—133.
- Everitt A. V., Seedsman N. J., Jones F. The effects of hypophysectomy and continuous food restriction, begun at ages 70 and 400 days, on collagen aging, proteinuria, incidence of pathology and longevity in the male rat // *Mech. Ageing Dev.* 1980. Vol. 12. P. 161—172.
- Fontana L., Meyer T. E., Klein S., Holloszy J. O. Long-term caloric restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004. Vol. 101. P. 6659—6663.
- Foster M., Sohal B. H., Sohal R. S. Reversible effects of long-term caloric restriction on protein oxidative damage // *J. Gerontol. Biol. Sci.* 2000. Vol. 55. P. B522—B529.
- Fu C., Hickey M., Morrison M. et al. Tissue and non-specific changes in gene expression by aging and by early stage CR // *Mech. Ageing Dev.* 2006. Vol. 127. P. 905—916.
- Gardner E. M. Caloric restriction decreases survival of aged mice in response to primary influenza infection // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. Vol. 60. P. 688—694.
- Goto S. Health span extension by later-life caloric or dietary restriction: a view based on rodent studies // *Biogerontology*. 2006. Vol. 7. P. 135—138.
- Grasl-Kraupp B., Bursh W., Ruttkey-Nedecky B. et al. Food restriction eliminates preneoplastic cells through apoptosis and antagonizes carcinogenesis in rat liver // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994. Vol. 91. P. 9995—9999.
- Guarente L. Caloric restriction and SIR2 genes — Towards a mechanism // *Mech. Ageing Dev.* 2005. Vol. 126. P. 923—928.
- Hansen B. C., Bodkin N. L. Primary prevention of diabetes mellitus by prevention of obesity in monkeys // *Diabetes*. 1992. Vol. 42. P. 1809—1814.
- Harper J. M., Salmon A. B., Chang Y. et al. Stress resistance and aging: influence of genes and nutrition // *Mech. Ageing Dev.* 2006. Vol. 127. P. 687—694.
- Harrison D. E., Archer J. R., Astle C. M. Effect of food restriction on aging: separation of food intake and adiposity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1984. Vol. 81. P. 1835—1838.

- Harrison D. E., Archer J. R. Natural selection for extended longevity from food restriction // Growth Dev. Aging. 1989. Vol. 53. P. 3.
- Heilbronn L. K., Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans // Am. J. Clin. Nutr. 2003. Vol. 78. P. 361—369.
- Heilbronn L. K., de Jonge L., Frisard M. I. et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial // JAMA. 2006. Vol. 295. P. 1539—1548.
- Hiona A., Leewenburgh C. Effect of age and calorie restriction on brain neuronal cell death/survival // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004. Vol. 1019. P. 96—105.
- Holliday R. Food, reproduction and longevity: is the extended lifespan of calorierestricted animals an evolutionary adaptation? // Bioessays. 1989. Vol. 10. P. 125—127.
- Holloszy J. O., Fontana L. Caloric restriction in humans // Exp. Gerontol. 2007. Vol. 42. P. 709—712.
- Hurting S. D., Lavigne J. A., Berrigan D. et al. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans // Ann. Rev. Med. 2003. Vol. 54. P. 131—152.
- Ingram D. K., Zhu M., Mamczarz J. et al. Calorie restriction mimetics: an emerging research field // Aging Cell. 2006. Vol. 5. P. 97—108.
- Jolly C. A. Dietary restriction and immune function // J. Nutr. 2004. Vol. 134. P. 1853—1856.
- Kayo T., Allison D. B., Weindruch R., Prolla T. A. Influences of aging and caloric restriction on the transcriptional profile of skeletal muscle from rhesus monkeys // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 5093—5098.
- Kemnitz J. W., Weindruch R., Roecker E. B. et al. Dietary restriction of adult male monkeys: design, methodology, and preliminary findings from the first year of study // J. Gerontol. 1993. Vol. 48. P. B17—B26.
- Kirk K. L. Dietary restriction and aging: comparative tests of evolutionary hypotheses // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2001. Vol. 56. P. B123—B129.
- Kirkwood T. B. L., Shanley D. P. Food restriction, evolution and aging // Mech. Ageing Dev. 2005. Vol. 126. P. 1011—1016.
- Koizumi A., Wada Y., Tuskada M. et al. A tumor preventive effect of dietary restriction is antagonized by a high housing temperature through deprivation of torpor // Mech. Ageing Dev. 1996. Vol. 92. P. 67—82.
- Lambert A. J., Merry B. J. Effect of caloric restriction on mitochondrial reactive oxygen species production and bioenergetics: reversal by insulin // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2004. Vol. 286. P. R71—R79.
- Lin S.-J., Defossez P. A., Guarente L. Requirement of NAD and Sir2 for life-span extension by caloric restriction in *Saccharomyces cerevisiae* // Science. 2000. Vol. 289. P. 2126—2128.
- Lin S. J., Kaeblerlin M., Andalis A. A. et al. Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* life span by increasing respiration // Nature. 2002. Vol. 418. P. 344—348.
- Mair W., Goymer P., Pletcher S. D., Patridge L. Demography of dietary restriction and death in *Drosophila* // Science. 2003. Vol. 301. P. 1731—1733.
- Masoro E. J. Caloric restriction and ageing: an update // Exp. Gerontol. 2000. Vol. 35. P. 299—305.
- Masoro E. J. Hormesis and the antiaging action of dietary restriction // Exp. Gerontol. 1998. Vol. 33. P. 61—66.
- Masoro E. J. Overview of caloric restriction and ageing // Mech. Ageing De. 2005. Vol. 126. P. 913—923.
- Masoro E. J. Role of siruin protein in life extension by caloric restriction // Mech. Ageing Dev. 2004. Vol. 125. P. 591—594.
- 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>
- Masoro E. J., Austad S. N. The evolution of the antiaging action of dietary restriction: A hypothesis // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 1996. Vol. 51. P. B387—B391.

- Masoro E. J., McCarter R. J., Katz M. S., McMahan C. A. Dietary restriction alters characteristics of glucose fuel use // *J. Gerontol.* 1992. Vol. 47. P. B202—B208.
- Masternak M. M., Al-Regaiey K. A., Del Rosario Lim M. M. et al. Caloric restriction and growth hormone receptor knockout: effects on expression of genes involved in insulin action in the heart // *Exp. Gerontol.* 2006. Vol. 41. P. 417—429.
- Mattison J. A., Lane M. A., Roth G. S., Ingram D. K. Calorie restriction in rhesus monkeys // *Exp. Gerontol.* 2003. Vol. 38. P. 35—46.
- McCay C. M., Crowell M. F., Maynard L. A. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size // *J. Nutr.* 1935. Vol. 10. P. 63—79.
- McCarter R. J., Shimokawa I., Ikeno Y. et al. Physical activity as a factor in the action of dietary restriction on aging: effects in Fischer 344 rats // *Aging (Milano)*. 1997. Vol. 9. P. 73—79.
- McCarty M. F. Longevity effect of chromium picolinate — ‘rejuvenation’ of hypothalamic function? // *Medical Hypotheses*. 1994. Vol. 3. P. 253—265.
- Medvedik O., Lamming D. W., Kim K. D., Sinclair D. A. *MSN2* and *MSN4* link calorie restriction and TOR to Sirtuin-mediated lifespan extension in *Saccharomyces cerevisiae* // *PLOS Biol.* 2007. Vol. 5(10): e261. doi:10.1371/journal.bio.0050261.
- Merry B. J., Holehan A. M. Onset of puberty and duration of fertility in rats fed a restricted diet // *J. Reprod. Fertil.* 1979. Vol. 57. P. 253—259.
- Messaoudi I., Wamer J., Fischer M. et al. Delay of T cell senescence by caloric restriction in aged long-lived nonhuman primates // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. P. 19448—19453.
- Mitrou P. N., Kipnis V., Thiebaut A. C. et al. Mediterranean dietary patterns and prediction of all-cause mortality in a US population: Results from the NIH-AARP Diet and Health Study // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. P. 2461—2468.
- Mockett R. J., Cooper T. M., Orr W. C., Sohal R. S. Effects of caloric restriction are species-specific // *Biogerontology*. 2006. Vol. 7. P. 157—160.
- Muskhelishvili L., Turturro A., Hart R. W., James S. J. Pi-class glutathione-S-transferase-positive hepatocytes in aging B6C3F1 mice undergo apoptosis induced by dietary restriction // *Am. J. Pathol.* 1996. Vol. 149. P. 1585—1591.
- Nikolich-Zugich J., Messaoudi I. Mice and flies and monkeys too: caloric restriction rejuvenates the aging immune system of non-human primates // *Exp. Gerontol.* 2005. Vol. 40. P. 884—893.
- Orentreich N., Matias J. R., DeFelice A., Zimmerman J. A. Low methionine ingestion by rats extends life span // *J. Nutr.* 1993. Vol. 123. P. 269—274.
- Panowski S. H., Wolff S., Aguilaniu H. et al. PHA-4/Foxa mediated diet-restriction-induced longevity in *C. elegans* // *Nature*. 2007. Vol. 447. P. 550—555.
- Park S.-K., Prolla T. A. Lessons learned from gene expression profile studies of aging and caloric restriction // *Ageing Res. Rev.* 2005. Vol. 4. P. 55—65.
- Patridge L., Pletcher S. D., Mair W. Dietary restriction, mortality trajectories, risk and damage. *Ageing Dev.* 2005. Vol. 126. P. 35—41.
- Petrini J. H. The mammalian Mre11-Rad50-nbs1 protein complex: integration of functions in the cellular damage response // *Am. J. Human Genetics*. 1999. Vol. 64. P. 1264—1269.
- Picard F., Kurtev M., Chubng N. et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ // *Nature*. 2004. Vol. 429. P. 771—776.
- Prentice A. M. Starvation in humans: evolutionary background and contemporary implications // *Mech. Ageing Dev.* 2005. Vol. 126. P. 976—981.
- Racette S. B., Weiss E. P., Villareal D. T. et al. One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2006. Vol. 61. P. 943—950.
- Rae M. It's never too late: calorie restriction is effective in older mammals // *Rejuvenation Res.* 2004. Vol. 7. P. 3—8.
- Richardson A., Butler J. A., Rutherford M. S. et al. Effect of age and dietary restriction on the expression of α_2 -globulin // *J. Biol. Chem.* 1987. Vol. 262. P. 12821—12825.
- Rikke B. A., Yerg J. E., Battaglia M. E. et al. Strain variation in the response of body temperature to dietary restriction // *Mech. Ageing Dev.* 2003. Vol. 124. P. 663—678.

Rocha J. S., Bonkowski M. S., de Franca L. R., Bartke A. Effects of mild calorie restriction on reproduction plasma parameters and hepatic gene expression in mice with altered GH/IGF-I axis // *Mech. Ageing Dev.* 2007. Vol. 128. P. 317—331.

Ross M. H., Lustbader E. D., Bras G. Body weight, dietary practices, and tumor susceptibility in the rat // *J. Natl. Cancer Inst.* 1983. Vol. 71. P. 1041—1046.

Roth G. S., Ingram D. K., Black A., Lane M. A. Effect of reduced energy intake on the biology of aging: the primate model // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 54, Suppl. 3. P. S15—S20.

Roth G. S., Ingram D. K., Cutler R. G., Lane M. A. Biological effects of caloric restriction in primates // *Успехи геронтол.* 1999. Т. 3. С. 116—120.

Roth G. S., Lane M. A., Ingram D. K. et al. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans // *Science.* 2002. Vol. 297. P. 811.

Sacher G. A. Life table modification and life prolongation. In: Finch CE, Hayflick L, eds. *Handbook of the Biology of Aging*. N. Y.: Van Nostrand Reinhold, 1977. P. 582—638.

Sanz A., Caro P., Ayala V. et al. Methionine restriction decreases mitochondrial oxygen radical generation and leak as well as oxidative damage to mitochondrial DNA and proteins // *The FAEB J.* 2006. Vol. 20. P. 1064—1073.

Schafer D. Aging, longevity, and diet: historical remarks on calorie intake reduction // *Gerontology.* 2005. Vol. 51. P. 126—130.

Shanley B. P., Kirkwood T. B. L. Calorie restriction and aging: a life history analysis // *Evolution.* 2001. Vol. 54. P. 740—750.

Sinclair D. A. Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation // *Mech. Ageing Dev.* 2006. Vol. 126. P. 987—1002.

Sohal R. S. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process // *Free Radical Biol. Med.* 2002. Vol. 33. P. 37—44.

Sohal R. S., Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging // *Science.* 1996. Vol. 273. P. 59—63.

Sonntag W. E., Lynch C. D., Cefalu W. T. et al. Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals // *J. Gerontol. Biol. Sci.* 1999. Vol. 54A. P. B521—B538.

Spindler S. R. Rapid and reversible induction of the longevity, anticancer and genomic effects of caloric restriction // *Mech. Ageing Dev.* 2005. Vol. 126. P. 960—966.

Stokkan K. A., Reiter R. J., Nonaka K. O. et al. Food restriction retards ageing of the pineal gland // *Brain Res.* 1991. Vol. 545. P. 66—72.

Stuart G. R., Oda Y., de Boer J. G., Glickman B. W. No change in spontaneous mutation frequency or specificity in dietary restricted mice // *Carcinogenesis.* 2000. Vol. 21. P. 317—319.

Sun D., Muthukumar A. R., Lawrence R. A., Fernandes G. Effects of calorie restriction on polymicrobial peritonitis induced by cecum ligation and puncture in young C57BL/6 mice // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001. Vol. 8. P. 1003—1011.

Tavernarakis N., Driscoll M. Caloric restriction and lifespan: a role for protein turnover? // *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. P. 215—229.

Timiras P., Yaghmaie, Saeed O. et al. The aging phenomenon: caloric restriction and hormones promote neural cell survival, growth, and de-differentiation // *Mech. Ageing Dev.* 2005. Vol. 126. P. 3—9.

Walford R. L., Spindler S. R. The response to caloric restriction in mammals shows features also common to hibernation: a cross-adaptation hypothesis // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 1997. Vol. 52. P. B179—B183.

Warner H. R., Fernandes G., Wang E. A unifying hypothesis to explain the retardation of aging and tumorigenesis by caloric restriction // *J. Gerontol. Biol. Si.* 1995. Vol. 50A. P. B107—B109.

Weindruch R., Kayo T., Lee C. K., Prolla T. A. Microarray profiling of gene expression in aging and its alteration by caloric restriction in mice // *J. Nutr.* 2001. Vol. 131. P. 918S—923S.

Weindruch R., Walford R. The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction. Springfield, Ill.: C. C. Thomas, 1988. 310 p.

Weindruch R., Kayo T., Lee C. K., Prolla T. A. Gene expression profiling of aging using DNA microarrays // *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. P. 177—193.

Weindruch R., Keenan K. P., Carney J. M. et al. Caloric restriction mimetics: metabolic interventions // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. 2001. Vol. 56A (special issue). P. 45—54.

Weindruch R., Sohal R. S. Caloric intake and aging // The New Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. P. 986—994.

Weyer C., Walford R. L., Harper I. T. et al. Energy metabolism after 2 years of energy restriction: the Biosphere 2 experiment // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 73. P. 946—953.

Willcox B. J., Willcox D. C., He Q. et al. Siblings of Okinawan centenarians share lifelong mortality advantages // J. Gerontol. Biol. Sci. 2006. Vol. 61A. P. 345—354.

Willcox D. C., Willcox B. J., Todoriki H. et al. Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawians? // Biogerontology. 2006a. Vol. 7. P. 173—177.

Wood J. G., Rogina B., Lavu S., Howitz K., Helfand S. L., Tartar M., Sinclair D. A. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans // Nature. 2004. Vol. 430. P. 684—689.

Yu B. P. Aging and oxidative stress: Modulation by dietary restriction // Free Radicals Biol. Med. 1996. Vol. 21. P. 651—668.

Yu B. P. Modulation of Aging Processes by Dietary Restriction. Boca Raton: CRC Press, 1994. 264 p.

Zhang Y., Herman B. Ageing and apoptosis // Mech. Ageing Dev. 2002. Vol. 123. P. 245—260.

Глава 15

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Сквозь лет воронку просыпаясь,
Песчинки дней влекут на дно.
Я, право, очень сомневаюсь,
Что это изменить дано.

В. А. Часы жизни

15.1. ВВЕДЕНИЕ

Все хотят жить долго, но никто
не хочет быть старым.

Бенджамин Франклин

Увеличение продолжительности активной жизни человека является одной из важнейших задач геронтологии и в целом современной профилактической медицины. Когда говорят о развитии гериатрии (т. е. лечении пожилых больных), то как бы признается неэффективность мер профилактики преждевременного старения. Вместе с тем есть основания полагать, что именно этот подход является наиболее адекватным и, главное, перспективным в смысле достижения результата направлением. В настоящее время известно более 20 веществ, в отношении которых показана способность увеличивать продолжительность жизни животных, получивших название *геропротекторов* (Обухова, 1975; Фролькис, Мурадян, 1988; Zg-Nagy et al., 1994; Анисимов, 2003; Anisimov, 2001a). Это название, уже укоренившееся в научной литературе, представляется весьма удачным, поскольку буквально означает «предупреждение старения». В отличие от *гериатрических средств*, предназначенных для лечения заболеваний у пожилых или улучшения качества их жизни (Turnheim, 2004), *геропротекторы* могут и, видимо, должны применяться в молодом и зрелом возрасте. В настоящее время в качестве средств, увеличивающих продолжительность жизни, рассматривают и некоторые другие воздействия, например введение эмбриональных стволовых клеток, электростимуляцию ядер гипоталамуса, физические упражнения и т. п. Следует заметить, что широко применяющийся термин «медицина антистарения» («antiaging medicine») несколько скомпрометирован в научном сообществе неадекватной рекламой различных препаратов и методов (Butler et al., 2002; Blagosklonny, 2007; Анисимов, 2008).

В связи с этим встает вопрос о безопасности длительного применения средств продления жизни, что включает не только непосредственные побочные и токсические эффекты, но и отдаленные последствия, включая раз-

витие новообразований (Anisimov, 2001, 2006; Warner et al., 2000; Hefti, Bales, 2006). Этот аспект представляется особенно важным, поскольку именно постарение населения, т. е. увеличение в его структуре доли лиц пожилого возраста, обуславливает значительную часть наблюдаемого в нашем веке прироста заболеваемости злокачественными новообразованиями (см. главу 11). Поэтому при разработке мероприятий, направленных на увеличение продолжительности жизни человека, необходимо учитывать возможный риск увеличения при этом частоты возникновения опухолей. Это особенно важно еще и потому, что в популярной и подчас научной литературе широко пропагандируются разнообразные средства для продления жизни и «омоложения» без какого-либо серьезного обоснования и доказательства их эффективности и безопасности.

Предложенные на основании различных теорий старения геропротекторы обладают различным механизмом действия, и сопоставление данных об их влиянии на продолжительность жизни и на показатели биологического возраста, с одной стороны, с данными об их влиянии на развитие спонтанных новообразований и других патологических процессов — с другой, позволяет глубже понять характер взаимодействия двух фундаментальных биологических процессов — старения и канцерогенеза.

15.2. АНТИОКСИДАНТЫ

Всего более живут в том случае, если менее всего заботятся о продлении жизни, но соблюдают, однако, осторожность, дабы не сократить ее каким-либо неверным вмешательством в целесообразно организованную жизнедеятельность организма.

Иммануил Кант

15.2.1. Природные и синтетические антиоксиданты

Предложение использовать антиоксиданты в качестве геропротекторов основано на свободнорадикальной теории старения (см. главы 2 и 4). 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. 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). 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 и т. д. (Harman, 1994). Подсчитано, что за

70 лет жизни человека организм производит около 1 т 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 еще до того, как успевают повредиться те или иные компоненты клетки. Так, из каждого миллиона образующихся супероксидных радикалов от ферментной защиты ускользает не более четырех. 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 (Harman, 1994, 1998). По данным М. Heidrick и соавт. (1984) включение 2-меркаптоэтанола в рацион мышей увеличивало среднюю и максимальную продолжительность их жизни, замедляло появление опухолей и снижало частоту их развития. У мышей линии Swiss, характеризующихся низкой частотой спонтанных опухолей, использованные антиоксиданты не влияли на продолжительность жизни (Harman, 1994). Не оказал влияния на продолжительность жизни мышей и развитие у них спонтанных опухолей другой антиоксидант — диметиламиноэтанол (Stenback et al., 1988). Добавление с 16-месячного возраста в течение всей последующей жизни с кормом витамина С в виде аскорбил-2-полифосфата (10 кг/кг^{-1}) самкам мышей линии C57BL/6, которые при этом содержались при пониженной температуре помещения ($+7 \pm 2^\circ\text{C}$), не оказало никакого влияния на среднюю или максимальную ее продолжительность, потребление корма или общий обмен (Selman et al., 2006). Не было выявлено влияния витамина С на уровень возрастного накопления окислительных повреждений ДНК в печени и лимфоцитах. Изучение экспрессии генов у мышей контрольной и подопытной групп показало, что витамин С угнетал в печени экспрессию ряда генов ферментов антиоксидантной защиты (Selman et al., 2006).

Бутилированный гидрокситолуол (2,6-дибарт-бутил-4-метилфенол) увеличивал продолжительность жизни мышей, что было обусловлено, по мнению авторов, снижением частоты развития спонтанных опухолей (Clapp et al., 1979). Однако в ряде наблюдений показано, что бутилированные гидрокситолуол и гидроксианизол вызывают развитие опухолей различных локализаций у мышей, крыс и хомячков (Babich, 1982). Добавление в рацион с трехмесячного возраста самцам и самкам мышей линии СЗН 0.5 % антиок-

сиданта этоксихина увеличивало продолжительность их жизни (Comfort et al., 1971). Авторы не приводят данных о частоте спонтанных опухолей у животных контрольных и подопытных групп. У крыс этоксихин вызывал пренеопластические изменения в почках и ускорял, как отмечают авторы, старение животных (Manson et al., 1987).

В опытах Л. К. Обуховой и Н. М. Эмануэля (1983) мыши различных линий получали эпигид (2-этил-6-метил-3-оксипиридин — структурный аналог витамина В₆). Обладающий антиоксидантными свойствами, этот препарат 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 (с 13.7 до 17.8 месяца). В опытах с 8-месячными мышами на протяжении последующих 6 месяцев жизни выживаемость в подопытных и контрольных группах достоверно не различалась. Начиная с возраста 15 месяцев, смертность в подопытной группе заметно уменьшалась, а максимальная продолжительность жизни увеличилась на 23 %, составив 28 месяцев по сравнению с 18 месяцами в контроле. Эпигид не влиял на продолжительность жизни и частоту спонтанных новообразований у мышей линий AKR и гибридов F1 (C57BL×CBA). Возможно, что влияние эпигида на развитие опухолей молочной железы обусловлено его антигонадотропным эффектом (Anisimov, 1987).

Добавление в пищу большой дозы α -токоферола (витамина Е), обладающего свойствами антиоксиданта, существенно увеличивало 50%-ную выживаемость самцов крыс, но не оказывало влияния на максимальную продолжительность их жизни (Porta et al., 1980). Авторы отметили уменьшение частоты и увеличение латентного периода развития спонтанных злокачественных опухолей. Витамин Е, вводимый с кормом, не влиял на максимальную продолжительность жизни мышей линии C3H/He и LAF₁, но увеличивал число доживших до 24 месяцев (Blackett, Hall, 1981). Авторы объясняют полученный результат снижением числа спонтанных опухолей у подопытных мышей. Molrey и Trainor (2001) сообщили, что добавление в корм витамина Е в дозе 400 мг/кг веса тела не влияло на среднюю продолжительность жизни животных. Добавление витамина Е в большой дозе в корм мышам линии CD-1/UCadiz (5.0 г/кг корма, 100 мг/кг веса тела), начиная с возраста 28 недель, увеличивало на 40 % среднюю продолжительность жизни у самцов и на 14 % у самок (Navarro et al., 2005). Максимальная продолжительность жизни увеличивалась под влиянием приема токоферола только у самцов (на 17 %). При этом у самцов улучшались показатели физической и двигательной активности, а также нормализовались показатели свободнорадикальных процессов. У мышей C57BL/6J длительное введение с кормом витамина Е не влияло на частоту спонтанных лимфом (Lipman et al., 1998). С другой стороны, дефицит витамина Е в рационе не увеличивает частоту лимфом тимуса у мышей линии AKR. Имеются также данные об усилении под влиянием витамина Е канцерогенеза в толстой кишке, индуцируемого 1,2-диметилгидразином (Anisimov, 1987). На модели двухстадийного канце-

рогенеза кожи, инициируемого ДМБА, α -токоферол и витамин С в больших дозах действуют как промоторы канцерогенеза (Mitchel, McCann, 2003).

Были высказаны предположения, что β -каротин и ретинол, являющиеся антиоксидантами, а в ряде случаев антиканцерогенами, могут обладать свойствами геропротекторов (Cutler, 1995). Обнаружена значительная положительная корреляция между уровнем каротиноидов в сыворотке крови и ткани мозга и максимальным потенциалом продолжительности жизни вида (Cutler, 1995). Данных в поддержку этого предположения пока недостаточно. Самцам крыс с 21—25-месячного возраста к корму добавляли различные ретиноиды (Ohshima et al., 1985). Разницы в среднем возрасте смерти, выживаемости или частоте животных с опухолями между контрольными и получавшими ретиноиды крысами обнаружено не было. Два из трех исследованных ретиноидов увеличивали частоту развития аденом островков поджелудочной железы, а один снижал частоту спонтанных опухолей кожи. У самок мышей СВА добавление к корму бета-каротина не приводило к сколько-нибудь заметному увеличению показателей продолжительности жизни, а применение коэнзима Q_{10} сопровождалось сокращением продолжительности жизни (Соловьева и др., 1999). Не наблюдалось достоверного увеличения продолжительности жизни, устойчивости к окислительному стрессу или уменьшения частоты амилоидоза и злокачественных новообразований (лимфом, гистиоцитарных сарком, карцином молочной железы) при введении Q_{10} с кормом мышам SAMP1 (Yan et al., 2006). При добавлении разных доз коэнзима Q_{10} в корм самцов мышей наблюдалось увеличение содержания коэнзимов Q_9 и Q_{10} в различных органах животных, однако не было выявлено какого-либо влияния препарата на активность антиокислительной системы и продолжительность жизни мышей (Sohal et al., 2006). Однако когда коэнзим Q_{10} вводили с кормом самцам крыс Вистар, то было отмечено увеличение на 11.7 % средней и на 24 % максимальной продолжительности жизни (Quiles et al., 2004). При этом уменьшалась популяционная скорость старения животных. К сожалению, авторы не приводят данных о развитии спонтанных опухолей у подопытных крыс.

Селен как компонент глутатион-пероксидазы преимущественно защищает 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 оказывать профилактическое действие на химический канцерогенез (Anisimov, 1987). Введение мышам линии СЗН селена с питьевой водой в течение 15 месяцев на 72 % уменьшало частоту спонтанных опухолей молочной железы (Schrauzer, Ishmael, 1974). Селен в дозе 2 или 6 ppm увеличивал среднюю продолжительность жизни мышей линии BALB/cfC3H и существенно снижал частоту развития у них опухолей (Medina, Shepherd, 1980). В опытах на крысах под влиянием селена увеличивалась средняя продолжительность жизни (Schroeder, Mitchener, 1971). Препарат не влиял на массу тела у самцов и несколько повышал его у самок. Было отмечено увеличение концентрации холестерина в крови у под-

опытных животных и усиление отложения его в аорте. Частота спонтанных опухолей у крыс, получавших селен, к концу 2-го года жизни не отличалась от контроля, однако значительно превышала этот показатель у крыс старше 30 месяцев. Главным образом увеличивалась частота злокачественных новообразований. Имеются данные о развитии опухолей печени у крыс, получавших селен с кормом (Черкес и соавт., 1962). Е. Mucchegiani и соавт. (1998) сообщили об улучшении показателей иммунного статуса и увеличении продолжительности жизни старых мышей при добавлении им в корм цинка. Однако о частоте развития новообразований в контрольной и подопытной группах не сообщается.

В опытах А. И. Газиева (Gaziev et al., 1996; Газиев и др., 1997) 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. Авторы отметили, что эффект антиоксидантной смеси проявлялся лишь при ее назначении с раннего (двухмесячного) возраста. Lemon и соавт. (2005) давали мышам антиоксидантную смесь, содержащую β -каротин, витамины Е, D, С и группы В, карнитин, Q₁₀, ДГЭА, мелатонин (0.01 мг/день), ацетилцистеин, рутин, селен, пиколинат хрома, чеснок, экстракт гинкго билоба (всего 31 ингредиент). Средняя продолжительность жизни мышей увеличилась на 11 % по сравнению с контролем ($p < 0.02$), тогда как различие в максимальной продолжительности жизни было весьма незначительным.

Содержание самцов мышей линии C57BL6 на диете, в которой путем специальной температурной обработки было на 50 % снижено количество AGEs (конечных продуктов гликозилирования), увеличивало среднюю продолжительность их жизни на 15 %, а максимальную — на 6 % по сравнению с мышами на обычной диете (Cai et al., 2007). При уровне 50 % смертности в контроле 75 % мышей подопытной группы были живы, а к моменту гибели последней контрольной мыши (121 неделя) дожили 40 % мышей на специальной диете. Исследования показали, что такая диета с низким содержанием AGEs, приводит к уменьшению возрастного накопления окислительных повреждений в тканях мышей, уровня в них AGEs и p66^{shc}, улучшению показателей резистентности к инсулину и выраженности гломерулосклероза.

Имеются данные о пролонгирующем жизнь крыс действии ряда препаратов, содержащих комплекс витаминов, аминокислот и микроэлементов (декамевит, квадевит, ампевит и оркомин) (Фролькис, Мурадян, 1988, 1992). Отмечается, что у крыс при длительном приеме этих препаратов снижалась частота развития спонтанных опухолей.

Представляет значительный интерес рассмотрение экспериментов по продлению жизни с помощью антиоксидантов с точки зрения теории надежности (Кольтовер, 2004). Подчеркивается, что такие вещества, как эмоксипин (2-этил-6-метил-3-оксипиридин) или дибунол (он же — ионол, 4-метил-2,6-дитретбутилфенол), в химических системах действительно способ-

ны перехватывать АФК, однако маловероятно, что *in vivo* они действуют по антиоксидантному механизму. Так, константа скоростей реакций антиоксидантов с радикалом O_2^- не превышают $10^2 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$, что не позволяет им конкурировать за этот радикал с СОД, у которой величина этой константы около $10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$. Гидроксильный радикал ($OH^\cdot$), образующийся в реакции O_2^- с H_2O_2 в присутствии металлов переменной валентности (реакция Фентона), является настолько сильным окислителем, что он реагирует с одинаково высокой константой скорости, близкой к диффузионному пределу ($10^{10} \dots 10^{11} \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$) с любым органическим веществом и в условиях клетки его просто невозможно перехватить никаким антиоксидантом (Кольтовер, 2004). Сомнения в антиоксидантном механизме действия многих «антиоксидантов» высказываются и другими авторами (Голубев, 2003; Azzisi et al., 2004; Yin, Chen, 2005).

Исследования, выполненные на мышах линии SAM с ускоренным старением, показали, что натуральный дипептид карнозин (β -аланил-L-гистидин), обладающий антиоксидантными свойствами, увеличивал выживаемость животных (Болдырев, 1998). Вместе с тем возможно, что эффект карнозина обусловлен его способностью уменьшать гликозилирование белков и тем самым предупреждать преждевременное старение (Hrkiss, 2005).

Таким образом, исследованные к настоящему времени в качестве геропротекторов антиоксиданты различным образом влияли на спонтанный канцерогенез. Это влияние проявлялось не у всех линий животных, не всегда воспроизводилось и в ряде случаев выражалось лишь в увеличении латентного периода развития опухолей без изменения их частоты, снижении или даже увеличении ее. По-видимому, влияние антиоксидантов на развитие опухолей реализуется главным образом на стадии инициации канцерогенеза и сводится в конечном счете к модификации эффективной дозы канцерогена (Anisimov, 1987). Некоторые антиоксиданты снижают потребление пищи, что само по себе эффективно увеличивает продолжительность жизни и тормозит развитие опухолей. Имеются сообщения о стимулирующем влиянии некоторых антиоксидантов на иммунный ответ (Anisimov, 1987). По-видимому, среди факторов, модифицирующих возрастное увеличение частоты опухолей, у действия антиоксидантов ведущее значение имеют их иные, чем антисвободнорадикальные, фармакологические свойства, которые могут весьма различаться у разных препаратов. Следует подчеркнуть, что эпидемиологические данные и результаты клинических испытаний различных антиоксидантов в качестве средств, снижающих заболеваемость, не представили убедительных данных об их эффективности. 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 (McCall, Frei, 1999).

В 11 исследованиях, в которых изучался эффект различных комбинаций антиоксидантов, включая α -токоферол, аскорбиновую кислоту и β -каротин, на сердечно-сосудистую заболеваемость, лишь в 4 был выявлен позитив-

ный эффект (Jialal, Devaraj, 2003). Рандомизированное, контролируемое изучение специальных антиоксидантных пищевых добавок не выявило какого-либо одного витамина или их комбинаций на частоту возникновения или смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты по крайней мере 15 исследований применения антиоксидантов (включая токоферол, β -каротин, витамины С и Е, ретинол, фолиевую кислоту) у более чем 500 000 человек не выявили какого-либо статистического снижения частоты ассоциированных с возрастом заболеваний и/или смертности (Howes, 2006).

Метаанализ результатов 68 масштабных исследований, посвященных синтетическим витаминным биодобавкам, охватывающих в общей сложности 250 тысяч участников, показал, что прием добавок с β -каротином и витаминами А, С и Е в целом никак не сказывался на продолжительности жизни участников исследований (Bjelakovic et al., 2007). Более того, смертность среди людей, принимавших добавки с β -каротином, повышалась на 7 %, а прием витаминов А и Е ассоциировался с увеличением смертности соответственно на 16 и 4 %. Несколько меньший уровень смертности наблюдался среди людей, принимавших добавки на основе селена. В то же время прием препаратов с витамином С вообще никак не сказывался на продолжительности жизни. Авторы подчеркивают, что собранные ими данные относятся исключительно к синтетическим биодобавкам, содержащим повышенные концентрации витаминов и антиоксидантов. Полезность богатой теми же веществами растительной пищи при этом под сомнение не ставится.

Следует заметить, что многие природные антиоксиданты являются нормальными компонентами пищи человека, что послужило основанием для рекомендаций принимать их в больших дозах с целью замедлять старение и увеличивать продолжительность жизни. Имеются указания, что дефицит токоферолов, каротиноидов, аскорбиновой и фолиевой кислот и некоторых других витаминов сопровождается ослаблением антиоксидантных систем человека (Голубев, 2003). Показано, что даже в развитых странах, например в США, от 2 до 20 % жителей испытывает недостаток в каком-либо одном из этих веществ, что в сумме составляет около половины всего населения (Ames, 1998). Поэтому очевидно, что оптимизация содержания антиоксидантов в ежедневном рационе является реальным резервом увеличения здорового долголетия человека (Голубев, 2003). В пользу этой точки зрения свидетельствуют известные данные о корреляции между демографическими показателями и содержанием антиоксидантов в национальной диете. Так что долголетию способствует так называемая «средиземноморская» диета, богатая антиоксидантами растительного происхождения (Trichopoulou, Vasilopoulou, 2000; Mitrou et al., 2007). Сравнительно низкий уровень смертности от сердечно-сосудистой патологии в сочетании с высоким уровнем потребления атерогенных продуктов (так называемый «французский» парадокс) связывают с высоким содержанием полифенольных антиоксидантов (в частности, ресвератрола) в красном вине (Formica, Regelson, 1995).

15.2.2. Алкоголь и ресвератрол

Пей вино, ибо жизнь продлевает оно...

Омар Хайям

Употребление алкоголя в малых дозах в сочетании с активным образом жизни снижает риск смерти от болезней сердца почти вдвое. Об этом свидетельствует исследование датских ученых (Pedersen et al., 2008). В течение 20 лет группа ученых наблюдала за 12 000 датских мужчин и женщин. За это время 1242 из них умерли от ишемической болезни сердца. Всего же от разных причин умер 5901 человек. Исследователи фиксировали два параметра — количество выпиваемого алкоголя и уровень физической нагрузки. Оказалось, что те, кто не пил и при этом совсем не занимался спортом, подвергались самому высокому риску смерти от сердечных заболеваний. Их показатель риска на 49 % выше, чем у тех, кто или немного выпивал, или занимался спортом, или практиковал и то и другое. При сравнении людей с одинаковым уровнем физической активности выяснилось, что у пьющих умеренно уровень риска был примерно на 30 % ниже, чем у непьющих. Под умеренным употреблением алкоголя понималось 1—14 условных единиц алкоголя в неделю. Принятая в Великобритании условная единица соответствует 10 мл или 8 г неразбавленного этилового спирта. К примеру, стандартный бокал пива (568 мл) содержит 2.3 единицы, небольшой бокал вина (125 мл) — 1—3 единицы, стандартная бутылка вина — 9—10 единиц алкоголя. Физически активные непьющие люди оказались на 31—33 % менее подверженными риску возникновения ишемической болезни сердца, чем непьющие, но физически неактивные. Однако у активных людей, которые немного выпивали — не менее одной порции алкоголя в неделю, — этот показатель был на 50 % меньше, чем у непьющих и физически неактивных. Прежние исследования указывали на то, что потребление алкоголя снижает риск сердечных заболеваний за счет повышения уровня «хорошего» (не образующего бляшки) холестерина в крови и, возможно, также разжижения крови. Стоит отметить, что датские ученые обнаружили похожую тенденцию для всех причин смерти, а не только от ишемической болезни сердца: физическая активность соответствовала меньшему риску, но при любом уровне активности пьющие в небольших количествах рисковали меньше, чем непьющие при том же уровне активности.

Имеются данные о способности многих антиоксидантов, в том числе естественного происхождения, ослаблять возрастное снижение когнитивных функций и клеточного иммунитета, наблюдающееся при старении человека и животных (табл. 15.1) (Martin, Grotenwiel, 2006).

Способность ресвератрола (3,5,4'-тригидроксистильбена) увеличивать продолжительность жизни и замедлять появление признаков старения показана у дрожжей, нематод, плодовых мух и рыб (Valenzano et al., 2006; Alarcon de la Lastra, Villegas, 2005; Baur, Sinclair, 2006; Valenzano, Cellerino, 2006). В эксперименте на трансгенных мышах, несущих ген HER-2/neu, вы-

Таблица 15.1

Фармакологические эффекты воздействий, обладающих антиоксидантным эффектом, на окислительный стресс и функциональное старение (Martin, Grotewiel, 2006, с изменениями)

Воздействие, агент	Влияние на окислительный стресс	Влияние на проявления старения	
Миметики СОД и каталазы	Окислительные повреждения	↓	Обучаемость у мышей ↑
Витамин Е	Образование АФК	↓	Пространственная память и обучаемость у крыс ↑ Продукция тестостерона ↑ Ответ на вирусную инфекцию у мышей ↑ Т-клеточный иммунитет у людей ↑
Витамин Е и коэнзим Q	Образование АФК	↓	Обучаемость и память у мышей ↑
Витамины Е и С	Окислительные повреждения	↓	Долговременное потенцирование в зубчатой извилине крыс ↑
Витамины Е, С и фенил- α - <i>tert</i> -бутилнитрон	Неизвестно		Пространственная память и обучаемость у крыс ↑
Витамины Е, С или мелатонин	Общие делеции мтДНК	↓	Слуховая чувствительность у крыс ↑
Шпинат или экстракт клубники	Образование АФК	↓	Пространственная память и обучаемость у крыс ↑
Экстракт голубики	» »	↓	Двигательная активность, пространственная память и обучаемость у крыс ↑
Тиопролин и N-ацетилцистеин	Неизвестно		Т-клеточный иммунитет у мышей ↑
4-Фенилбутират	Резистентность к стрессу	↑	Двигательная активность у <i>D. melanogaster</i> ↑

зывающий развитие у них аденокарцином молочной железы, введение ресвератрола с питьевой водой (1 мг/л, 4 мкг/мышь/сут) существенно замедляло время появления опухолей, уменьшало множественность и частоту метастазирования их в легкие (Provinciali et al., 2005). Эффект ресвератрола был связан с его угнетающим действием на экспрессию онкогена *HER-2/neu* и стимуляции апоптоза в опухолевой ткани, и не сказывался на индуцируемой интерлейкином-2 активности естественных киллеров и пролиферации лимфоцитов крови. Имеются данные, что ресвератрол может тормозить канцерогенез на разных его стадиях (Baur, Sinclair, 2006). У аутбредных мышей CD-1 применение ресвератрола не сказывалось существенно на весе тела и фертильности животных (Kyselova et al., 2003).

В опытах на самцах мышей линии C57BL/6NIA, содержащихся на высокожировой диете с добавлением в корм 0.04 % ресвератрола, была установлена способность препарата замедлять старение и улучшать выживаемость животных (Baur et al., 2006). Ресвератрол увеличивал чувствительность к инсулину, снижал уровень IGF-1 в крови, увеличивал АМФ-активированную протеинкиназу (АМПК), активность коактиватора 1α , стимулируемого пролифераторами пероксисом рецептора (PGC- 1α) и двигательную активность мышей. Однако работа не дает ответа на многие важные вопросы. В частности, не ясно, как действует ресвератрол на мышей, содержащихся на обычной диете, как он влияет на репродуктивную функцию животных и развитие у них спонтанных опухолей. Препарат вводился мышам в довольно большой дозе: бокал красного вина содержит только 0.3 % от той дозы ресвератрола, которую получали переживавшие мыши.

15.3. ИНГИБИТОРЫ ПЕРЕКРЕСТНОГО СВЯЗЫВАНИЯ

Повышение с возрастом числа перекрестных внутри- и межмолекулярных связей рассматривают как один из возможных механизмов старения, поскольку этот процесс сопровождается образованием дефектных макромолекул. Повышение с возрастом перекрестных связей доказано экспериментально пока лишь для внеклеточных белков — коллагена и эластина и, возможно, для хроматина, т. е. комплекса ДНК—белок (Дубина, Разумович, 1975). Ограничение калорийности питания, увеличивающее продолжительность жизни животных, задерживает накопление сшивок коллагена (см. главу 14).

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 (LaBella, Vivian, 1975). Однако длительное введение этого препарата крысам сопровождалось уменьшением массы тела и замедлением роста животных, существенно не изменяя среднюю продолжительность жизни (Kohn, 1971). У самцов (но не самок), получавших β -аминопропионитрил, авторы отметили 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 (Дубина, Разумович, 1975). 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, по мнению этих авторов, 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 (Дубина, Разумович, 1975). У подопытных животных наряду со снижением частоты заболеваний инфекционно-воспалительного характера, увеличилась частота развития спонтанных 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 скармливании ЭДТА, начиная со зрелого возраста, и полное отсутствие какого-либо его влияния на выживаемость при введении ЭДТА, начиная с предстарческого периода, привели авторов к предположению, что этот агент задерживает некоторые возрастные изменения, но не действует на уже развившиеся изменения. При парентеральном введении ЭДТА не влиял на продолжительность жизни крыс или даже уменьшал ее (Дубина, Разумович, 1975).

Другие изученные хелатные агенты (унитиол, пеницилламин) не оказывали влияния на продолжительность жизни крыс (Дубина, Разумович, 1975). В то же время 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 (Фролькис, Мурадян, 1988). Вместе с тем появились сообщения о возможной перспективности применения бифункционных хелатных препаратов нового поколения для угнетения амилоидогенеза при болезни Альцгеймера (Dedeoglu et al., 2004).

15.4. НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Снижение 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, рассматривают как один из ключевых механизмов, определяющих возрастные изменения в нейроэндокринной системе и в конечном счете старение организма (Анисимов, 1979). Достигаемое с помощью фармакологических средств или электролитического разрушения снижение содержания катехоламинов в гипоталамусе уменьшает продолжительность жизни животных и увеличивает частоту развития новообразований, тогда как введение крысам нейростимулятора пентилентетразола уменьшало морфологические изменения в головном мозге, наступающие при старении (Anisimov, 2001a).

Добавление к корму предшественника катехоламинов ДОФА в больших дозах (500 мг/кг) увеличивало длительность репродуктивного периода и продолжительность жизни мышей (Cotzias et al., 1974). Авторы не приводят данных о частоте спонтанных опухолей у контрольных и подопытных мышей. Ежедневное введение ДОФА в дозе 60—90 мг/кг мышам-самкам СЗН не

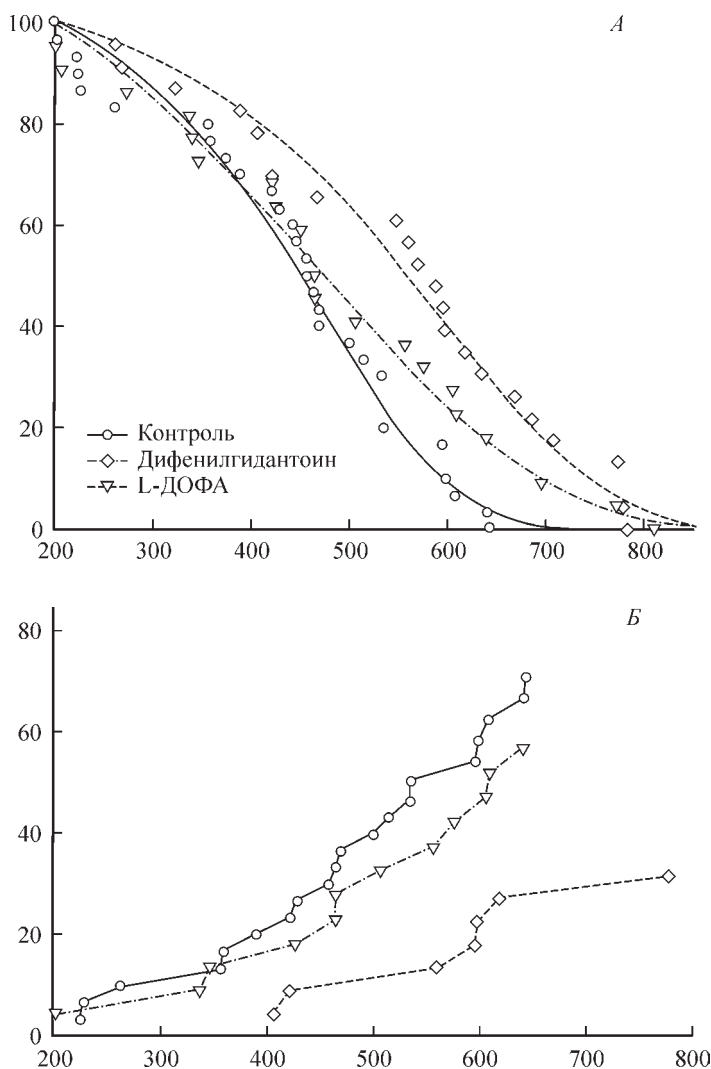


Рис. 15.1. Влияние L-ДОФА и дифенилгидантоина: А — на кривые выживаемости и Б — на динамику возникновения спонтанных опухолей у самок мышей СЗН/Sn.

По оси абсцисс — возраст, сут.; по оси ординат: А — количество мышей, %; Б — количество мышей с опухолями, %.

влияло существенно на среднюю продолжительность их жизни, но на 5.5 месяца увеличило максимальную ее длительность (рис. 15.1). При этом существенно уменьшалась множественность возникновения опухолей молочной железы и увеличивался их латентный период (Dilman, Anisimov, 1980).

Добавление в корм 0.1—0.05 % 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 (Takahashi et al., 1983). Близкий к тираму нейротропный препарат дисульфам, 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. При содержании крыс на рационе, дефицитном по триптофану, приводящем к снижению содержания серотонина в мозге, наблюдалось замедление процесса старения репродуктивной системы и организма в целом, и снижалась частота развития спонтанных опухолей (Segall, Timiras, 1976; Ooka et al., 1988).

Введение мышам линии СЗН антиэпилептического препарата дифенина, увеличивающего в ЦНС уровень биогенных аминов, прежде всего дофамина, на 25 % увеличивало среднюю продолжительность жизни животных и в 2.3 раза снижало частоту развития спонтанных опухолей (Dilman, Anisimov, 1980) (рис. 15.1).

Дифенин не влиял на продолжительность жизни и общую частоту спонтанных опухолей у самок крыс, однако снижал частоту развития злокачественных новообразований и замедлял старение репродуктивной системы и продлевал циклическую эстральную функцию (Анисимов, 1980). Введение в питательную среду противосудорожных гетероциклических препаратов (этосуксимида, триметадина, 3,3-диэтил-2-пирролидинона) увеличивало среднюю и максимальную продолжительность жизни нематод *C. elegans* (Evason et al., 2005).

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, играющего важную роль в патогенезе опухолей этой локализации. Дифенин может оказывать свой эффект, ингибируя секрецию инсулина и глюкокортикоидов (Dilman, 1994). Имеются также данные о влиянии ДОФА и дифенина на клеточный иммунитет (Cotzias et al., 1974). Вопрос о возможности применения дифенина в качестве геропротекторного средства крайне важен, так как по заключению экспертов Международного агентства по изучению рака (МАИР) дифенин является для человека канцерогеном. Вместе с тем дифенин лишен мутагенной активности, является сильным индуктором печеночных микросомальных ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, тормозит канцерогенез, индуцированный уретаном в легких мышей и индуцированный ДМБА в молочной железе крыс, и, как описано выше, лишен канцерогенной активности в опытах на мышах и крысах, более того, угнетает спонтанный канцерогенез (Anisimov, 1987, 2001a).

Перспективными геропротекторами могут оказаться средства, вмешивающиеся в обмен серотонина и катехоламинов и угнетающие аппетит (анорексанты). Недавно было показано, что обладающий свойствами анорексанта фенфлюрамин снижает потребление корма у старых крыс более эффективно, чем у молодых (Jourdan et al., 2003). Добавление в корм самцам мышей линии CD-1/UCadiz с 28-недельного возраста тиопролина (*l*-тиазолидина-4-карбоксилловой кислоты), являющегося физиологическим мета-

болитом серотонина, в дозе 2 г/кг корма, сопровождалось уменьшением на 19 % потребления корма, увеличением средней и максимальной продолжительности жизни на 29 и 23 % соответственно (Navarro et al., 2007). Применение тиопролина уменьшало на 58—70 % степень окислительных повреждений митохондрий мозга и печени, замедляло возрастное снижение активности ферментов антиоксидантной защиты.

Имеются данные о том, что применение депренила, известного ингибитора моноаминоксидазы-В, увеличивает продолжительность жизни плодовых мух, мышей, крыс и собак и больных болезнью Паркинсона (Kitani et al., 1994, 2002, 2005). Наиболее эффективно применение депренила при начале его введения с середины жизни (у крыс с возраста около 18 месяцев). При этом отмечается улучшение катехоламинергических функций животных, что проявляется, в частности, в снижении уровня пролактина и повышении уровня IGF-1, вероятно, из-за стимуляции секреции гормона роста. У старых крыс при введении депренила улучшаются иммунитет, память и способность к обучению, а у самок восстанавливаются эстральные циклы. Максимальная продолжительность жизни возрастает примерно на 2 месяца. Важно отметить, что применение депренила в дозе 0.25 мг/кг/инъекцию более эффективно увеличивало продолжительность жизни крыс, чем при введении в большей дозе (1 мг/кг/инъекцию) (Kitani, 2005).

В то же время исследование, в которых депренил вводился крысам начиная с молодого возраста, привели к противоречивым результатам. Так, в одной серии опытов на крысах линии Вистар, длительное введение депренила (0.5 мг/кг) сопровождалось повышением возрастной смертности. Депренил увеличивал продолжительность жизни голых бестимусных мышей и гибридных мышей B6D2F1 и B6CBAF1 при введении, начатом в возрасте 18 месяцев, однако у мышей C57BL/6J никаких эффектов по продолжительности жизни и функциональным тестам не наблюдалось, хотя активность монооксидазы-В была снижена.

Полагают, что депренил также увеличивает активность антиокислительных ферментов, в частности СОД и каталазы в мозге, что может играть важную роль в его геропротекторном эффекте, и обладает собственной антиоксидантной активностью, проявляющейся в ингибировании перекисного окисления липопротеинов (Kitani et al., 1994). В этой связи представляет интерес исследование влияния депренила на продолжительность жизни плодовых мушек *D. melanogaster*. Насекомых содержали либо на стандартной среде, либо на такой, где глюкоза была заменена на галактозу, являющуюся более сильным гликирующим агентом. Продолжительность жизни дрозофил, которых кормили галактозой, снижалась. Только у таких дрозофил, но не у тех, которые содержались на нормальном корме, продолжительность жизни возрастала при действии депренила. Имеются данные, что депренил тормозит развитие спонтанных и индуцированных опухолей у животных (Kitani et al., 1994, 2002).

Пептид дельта-сна (DSIP, Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu) является одним из нейромодуляторных пептидных биорегуляторов, проявляющих

полифункциональное и пролонгированное действие на организм (Graf, Kastin, 1986). Одним из характерных эффектов пептида является его способность подавлять индуцированное стрессом перекисное окисление липидов клеточных мембран в мозге и на периферии. Обнаружена способность пептида модулировать активность ряда мембраноассоциированных и мембранных ферментов, существенных в регуляции метаболизма клеток и тканей, выявлено регуляторное воздействие пептида на дыхательную активность митохондрий мозга крыс и подавление ее падения в условиях экспериментальной гипоксии (Graf, Kastin, 1986; Прудченко, Михалева, 1994). Важным свойством DSIP является его стресс-протективная и адаптогенная активность. Учитывая вышесказанное, можно предполагать, что DSIP способен увеличивать продолжительность жизни животных. В последние годы разработан лекарственный препарат на основе синтетического нонапептида DSIP, получивший название «дельтаран». Этот препарат создан Институтом биоорганической химии им. М. Н. Шемакина и Ю. Н. Овчинникова РАН совместно с НИИ фармакологии РАМН (Прудченко, Михалева, 1994). Биологический эффект этого препарата оказался сходным с эффектом эндогенного DSIP. В наших опытах было изучено влияние дельтарана на продолжительность жизни и возникновение спонтанных опухолей у мышей линии SHR (Попович и др., 2003).

Масса тела мышей, получавших дельтаран, в отдельные сроки опыта была меньше, чем у соответствующих контрольных мышей. При этом по поведению и общему состоянию животные обеих групп не различались. Величина потребления корма при введении дельтарана на протяжении почти всей жизни мышей изменялась незначительно и не отличалась от контроля, и лишь к концу регистрируемого срока показатель снижался по сравнению с контролем. До 24-месячного возраста гибель мышей в обеих группах происходила примерно с одинаковой скоростью. Однако в дальнейшем скорость вымирания животных, получавших дельтаран, резко замедлялась. К возрасту 25 месяцев все мыши контрольной группы пали, тогда как животные, получавшие дельтаран, еще длительное время были живы (рис. 15.2). Как можно видеть из табл. 15.2, средняя продолжительность жизни (СПЖ) мышей под влиянием введений дельтарана по сравнению с контролем не изменилась, однако на 19 % увеличилась СПЖ последних 10 % животных ($p < 0.05$). Максимальная продолжительность жизни мышей, получавших дельтаран, была больше, чем в контроле, на 6 месяцев. Эти данные свидетельствуют о том, что дельтаран обладает выраженным геропротекторным эффектом.

Анализ результатов, представленных в табл. 15.2, позволяет заключить, что применение дельтарана оказывает угнетающее влияние на спонтанный канцерогенез у мышей SHR, что выразилось в снижении частоты развития всех опухолей (в 2.1 раза), злокачественных новообразований (в 2.4 раза), множественности развития опухолей (в 1.5 раза). Под влиянием дельтарана у мышей в 5 раз реже развивались аденокарциномы молочной железы и в 6 раз — лейкозы. Аденокарциномы молочной железы в 7 раз реже метаста-

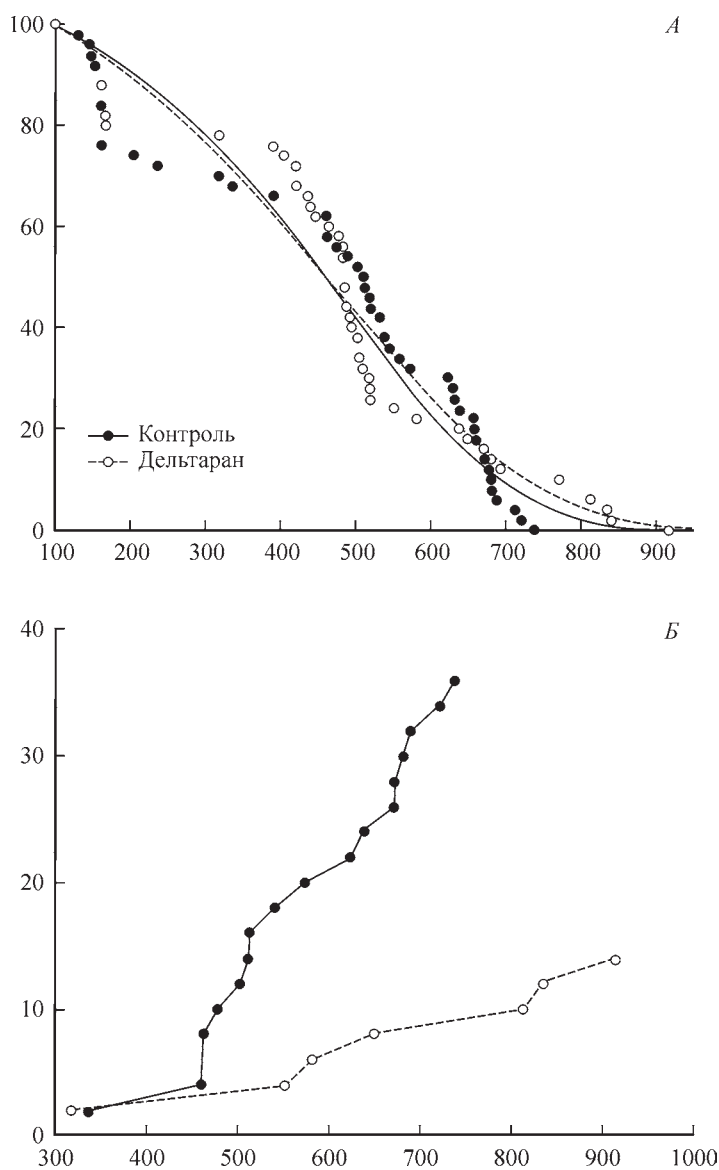


Рис. 15.2. Влияние дельтараана: А — на кривые выживаемости, Б — на динамику возникновения спонтанных опухолей у самок мышей SHR.

Обозначения те же, что и на рис. 15.1.

Таблица 15.2

Влияние дельтарана на показатели продолжительности жизни, частоту, локализацию и тип опухолей у мышей

Показатели	Контроль	Дельтаран
Число мышей в группе	50	50
Средняя продолжительность жизни (СПЖ), дней	456 ± 29	474 ± 29
СПЖ последних 10 % мышей	709 ± 10	$844 \pm 19^*$
Максимальная продолжительность жизни	739	917
Число мышей с опухолями	15 (30 %)	7 (14 %)
Число мышей со злокачественными опухолями	12 (24 %)	5 (10 %)
Общее число опухолей	25	8
Общее число злокачественных опухолей	18	5
Число опухолей на 1 мыш-опухоленосителя	1.67	1.14
Локализация, тип и число опухолей		
Молочная железа:		
аденокарцинома	10 (20 %) **	2 (4 %) *
метастазы в легкое	7	1 *
Лейкоз	6	—
Легкое:		
аденома	1	—
аденокарцинома	—	2
Матка:		
полип	1	1
Яичники:		
киста	5	2
гранулезоклеточная опухоль	—	1

Примечание. * — $p < 0.01$; ** — 2 мыши имели по две опухоли этой локализации.

зировали в легкие по сравнению с новообразованиями этой локализации в контрольной группе. Кривая возникновения опухолей (рис. 15.2) в группе, получавшей дельтаран, была существенно сдвинута вправо по сравнению с контролем.

Таким образом, дельтаран увеличивал продолжительность жизни животных и угнетал развитие у них спонтанных новообразований. Следует подчеркнуть, что некоторое увеличение СПЖ мышей под влиянием дельтарана было отмечено и у мышей, у которых в течение всего периода наблюдения не было выявлено никаких фатальных опухолей (450 ± 28 дней против 416 ± 38 дней), т. е. наблюдался непосредственный геропротекторный эффект препарата. Особенно отчетливо он проявился при сравнении показателей СПЖ 10 % последних мышей в этих группах (761 ± 32 дней и 692 ± 7 дней соответственно, $p < 0.05$). Следует отметить, что дельтаран существенно (на 20 %, $p < 0.05$) снижал частоту хромосомных aberrаций у мышей по сравнению с контролем. Проведенные эксперименты показали, что дельтаран обладает геропротекторными и антиканцерогенными свойст-

вами. Что касается механизмов выявленного биологического эффекта дельтарана, то они могут быть связаны как с его антиоксидантными свойствами (многие антиоксиданты известны как геропротекторы и антиканцерогены), так и с его действием на нейроэндокринную систему. Об этом может свидетельствовать его влияние на обменные процессы (динамику массы тела). Возможно, что одним из механизмов является антистрессорный эффект дельтарана, поскольку стресс способствует старению.

В течение многих лет румынскими исследователями изучалось влияние на продолжительность жизни животных прокаина (геровитала) (Aslan et al., 1965). 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 остается неясным, однако представляют интерес недавно появившиеся данные о его слабом торможении активности монооксидазы в мозге.

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

15.5. АДАПТОГЕНЫ

К адаптогенам относят вещества, которые создают в организме состояние неспецифической сопротивляемости к неблагоприятным факторам внешней среды и оказывают прежде всего антистрессорный эффект. Среди наиболее изученных адаптогенов следует упомянуть препараты женьшеня и элеутерококка. 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 (Фролькис, Мурадян, 1988).

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 или 52-й недели жизни (Bittles et al., 1979). 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-й неделе по сравнению с контролем. Авторы не приводят данных о влиянии препаратов на развитие спонтанных опухолей. Клинические испытания не подтверждают терапевтической эффективности женьшеня у человека (Ernst, 2002).

А. Н. Стуков (1965) исследовал влияние элеутерококка на возникновение спонтанного лейкоза у мышей линии AKR. Мыши подопытной группы, начиная с однемесячного возраста, ежедневно в течение 9 месяцев получали с питьевой водой жидкий экстракт элеутерококка. В подопытной группе в течение всего периода наблюдения (9 месяцев) спонтанный лейкоз был обнаружен в 57 % случаев и в 73 % — у контрольных животных. Постоянное 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.

В последние годы на фармацевтическом рынке появилось много препаратов растительного происхождения с адаптогенным действием, которые предлагаются в качестве геропротекторов. Например, сообщается о положительном эффекте на когнитивные функции и увеличение продолжительности жизни крыс, которым вводили экстракт гинкго билоба — средство традиционной китайской медицины (Winter, 1998). Имеются данные о нейропротективном действии экстракта Egb761 гинкго билоба (Ferrari, 2004). Приводятся данные о высокой антиоксидантной активности чеснока и его профилактическом действии на ряд связанных с возрастом заболеваний (Rahman, 2003). Сообщается об увеличении продолжительности жизни дрожжей при воздействии веществ, содержащихся в красном вине (Howitz, 2003). Следует подчеркнуть, что имеющихся данных явно недостаточно для суждения о влиянии адаптогенов как 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 (Anisimov, 2001). Недавно были представлены убедительные эпидемиологические доказательства снижения преждевременной смертности, особенно связанной со злокачественными новообразованиями, у лиц, ежедневно потреблявших большое количество зеленого чая (Kuzuhara et al., 2008). Ряд экспериментальных и клинических данных свидетельствует о перспективности изучения способности оказывать положительный эффект на здоровье и предупреждать развитие некоторых ассоциированных с возрастом заболеваний различных нутрицевтиков и растительных препаратов (Ferrari, 2004).

15.6. ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА

Одной из сторон возрастных перестроек обмена является изменение митохондриальной энергетики, в частности уменьшение окисления янтарной кислоты, на что указывают и данные о снижении при старении в тканях ак-

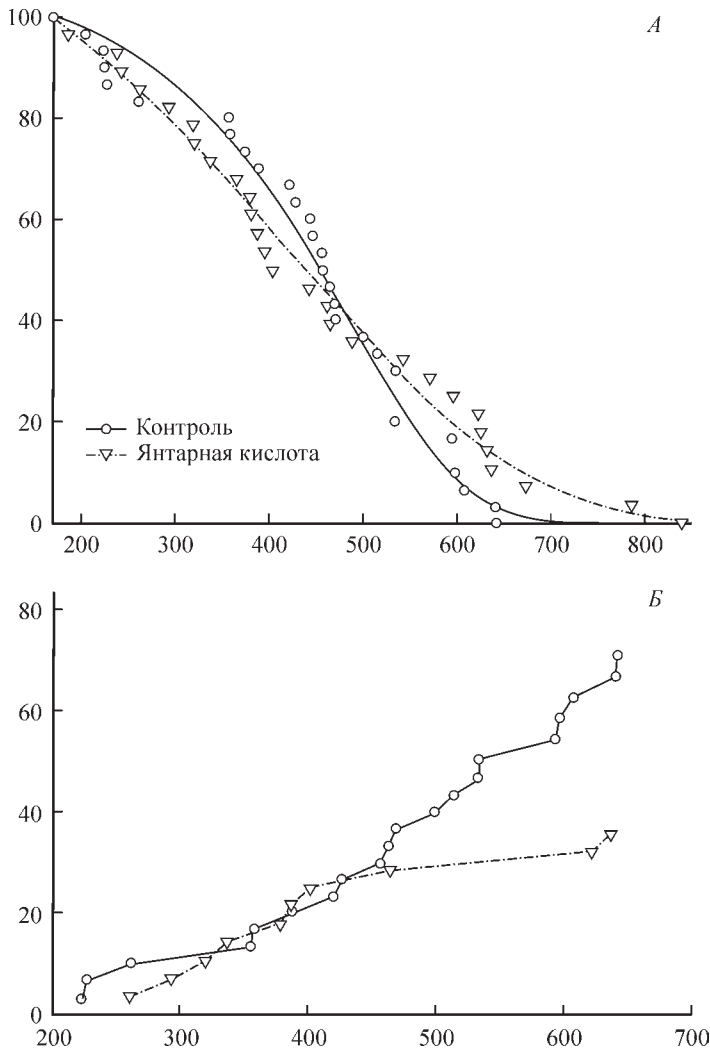


Рис. 15.3. Влияние янтарной кислоты: *А* — на кривые выживаемости, *Б* — на динамику возникновения спонтанных опухолей у самок мышей S3H/Sp.

Обозначения те же, что и на рис. 15.1.

тивности сукцинатдегидрогеназы (Янтарная кислота..., 1997; Пара, Skulachev, 1997). Воздействия, активирующие систему образования и использования янтарной кислоты в организме, могут особенно эффективно повышать его функциональные возможности.

В. В. Фролькис и Х. К. Мурадян (1988) показали, что при пероральном введении янтарнокислого натрия крысам с 20-месячного возраста в течение 1.5 лет (300 мг/кг курсами по 10 дней с одномесечными перерывами) сред-

Таблица 15.3

**Влияние нейронола на продолжительность жизни
и частоту развития спонтанных опухолей у мышей SAMP-1**

Параметры	Контроль	Нейронол
Количество животных	32	31
Средняя продолжительность жизни (СПЖ), сут.	570 ± 22.4	640 ± 20.6
СПЖ последних 10 % мышей, сут.	674 ± 4.6	776 ± 14.2
Максимальная продолжительность жизни, сут.	819	815
Скорость популяционного старения α , 1×10^{-3} , сут. ⁻¹	9.3 (9.2; 9.9) ^a	11.7 (11.3; 12.1) ^{a*}
Время удвоения смертности, сут.	74.6 (70.1; 75.6) ^a	59.0 (57.1; 61.6) ^{a*}
Время обнаружения 1-й опухоли, сут.	280	430
СПЖ мышей с опухолями	586 ± 25.4	656 ± 20.8*
Количество мышей с опухолями	28 (87.5 %)	23 (74.2 %)
Локализация и тип опухолей		
Генерализованные злокачественные лимфомы	27 (84.4 %)	23 (74.2 %)
Злокачественные фиброзные гистиоцитомы под- кожной клетчатки	3 (9.4 %)	1 (3.2 %)
Кисты яичников	18 (56.3 %)	17 (54.8 %)

Примечание. ^a — в скобках 95%-ный доверительный интервал; * — $p < 0.05$, различия достоверны по сравнению с контролем.

ная продолжительность их жизни увеличилась на 6.2 % ($p < 0.05$), а максимальная — на 12.3 %. Авторы, однако, не сообщают о частоте спонтанных опухолей у крыс в этих опытах.

Мы исследовали влияние хронического введения янтарной кислоты, начатого с 3.5-месячного возраста, на продолжительность жизни и частоту спонтанных опухолей у самок мышей линии C3H/Sn (Анисимов, Кондрашова, 1979). Было показано, 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. Дальнейшие исследования несомненно позволят более четко охарактеризовать свойства янтарной кислоты и ее препаратов как геропротектора (рис. 15.3).

Учитывая выявленный геропротекторный и противоопухолевый эффект препаратов янтарной кислоты, было важно оценить возможную способность подобных препаратов пролонгировать жизнь короткоживущих линий животных и тормозить развитие у них новообразований. В нашей лаборатории было изучено влияние препарата нейронол, компонентами которого являются янтарная кислота (36.5 %), пирасетам (25.5 %), рибоксин (25.5 %), никотинамид (7.3 %), рибофлавина мононуклеотид (2.6 %), пиридоксина

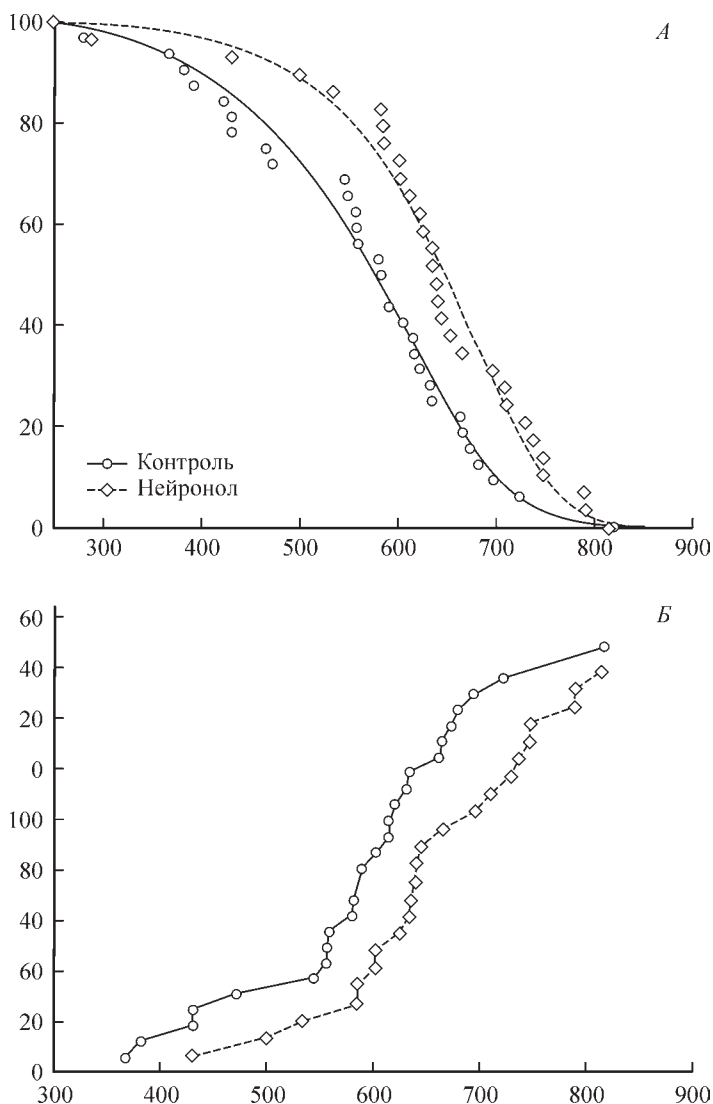


Рис. 15.4. Влияние нейронола: А — на кривые выживаемости, Б — на динамику возникновения спонтанных опухолей у самок мышей SAMP-1.

Обозначения те же, что и на рис. 15.1.

гидрохлорид (2.6 %), на процесс старения и развития спонтанных опухолей у мышей с генетически ускоренным старением. Опыты проведены на 63 мышах-самках линии SAMP-1. 63 мыши в возрасте 2 месяцев были разделены рандомизировано на две группы. Первую группу составили 32 мыши, не подвергавшиеся никаким дополнительным воздействиям (интактный контроль). Подопытные мыши (вторая группа) получали нейронол с питье-

вой водой в концентрации 500 мг/л, что соответствовало 2.5 мг препарата в 5 мл воды. Животные второй группы получали раствор, содержащий нейронул, 5 дней в неделю (с понедельника по пятницу) в течение всей жизни. Животные хорошо переносили введение нейронула. Каких-либо признаков, свидетельствовавших о токсичности препарата, нами не обнаружено. У подопытных мышей отмечены изменения эстрального цикла, свидетельствующие о том, что исследуемый препарат несколько замедляет старение репродуктивной системы. Введение нейронула увеличивало продолжительность жизни мышей, значительно снижая гибель животных в возрасте 500—700 дней. Нейронул тормозил развитие спонтанных опухолей у мышей, прежде всего новообразований лимфатической системы, вызывая достоверное (на 12.1 %, $p < 0.05$) увеличение среднего латентного периода обнаружения опухолей (табл. 15.3, рис. 15.4). Результаты опытов свидетельствуют о выраженных геропротекторных и антиканцерогенных свойствах нейронула, а также о безопасности его длительного применения.

15.7. ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. Оока и соавт. (1986) сообщили, что неонатальное введение самцам крыс тироксина индуцирует у них после достижения половой зрелости умеренно выраженный гипотиреоз, что сопровождается увеличением средней продолжительности жизни на 4 месяца. У самок этот эффект был менее выражен. Авторы не приводят данных 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 спонтанных опухолей некоторых локализаций, прежде всего молочной железы.

15.8. ГОРМОНЫ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

15.8.1. Кортикостероиды

Введение преднизолона фосфата мышам короткоживущей линии вызывает у них существенную задержку роста и увеличивает продолжительность жизни с 1 года до 2 лет (Bellamy, 1968). Однако в опытах с долгоживущими линиями мышей сколько-нибудь выраженного влияния преднизолона фосфата на среднюю продолжительность жизни не установлено (Forbes, 1975; LaBella, Vivian, 1975). Частота развития спонтанных опухолей у подопытных мышей также не изменялась. По-видимому, пролонгиру-

ющий жизнь эффект преднизолонa лишь у короткоживущих мышей можно объяснить его ингибирующим влиянием на аутоиммунные процессы, приводящие к преждевременной гибели животных (Bellamy, 1968).

15.8.2. Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)

В последние годы интерес исследователей привлекает ДГЭА — естественный метаболит надпочечников, обладающий рядом важных биологических свойств. Показано, что его продукция с возрастом уменьшается (Orentreich et al., 1984), что послужило поводом к широкому изучению его геропротекторных свойств. В частности, было установлено, что ДГЭА угнетает синтез ДНК и образование супероксидов в тканях организма, снижает массу тела, обладает антиатерогенной, антидиабетической и антиаутоиммунной активностью. Добавление ДГЭА в корм предотвращало образование аутоантител к двухнитевой ДНК и увеличивало выживаемость мышей линии NZB (Lucas et al., 1985), препятствовало развитию возрастной протеинурии и хронического нефроза у крыс и мышей линии C57Bl/6 и увеличивало продолжительность их жизни (Schwartz et al., 1988). ДГЭА угнетал развитие спонтанных аденокарцином молочной железы у мышей линии СЗН, а также канцерогенез в коже, легких, толстой кишке, щитовидной железе и печени, индуцируемый различными агентами (Schwartz et al., 1988). М. Moore и соавт. (1988) обнаружили, что в некоторых случаях ДГЭА может в одних тканях тормозить, а в других — стимулировать неопластический процесс, индуцируемый дигидроксиди-п-пропилнитрозамином у крыс.

Планировалось введение ДГЭА в течение 6 месяцев 30 пациентам в возрасте от 40 до 70 лет в ежедневной дозе 50 мг, но уже через 2 недели уровень ДГЭА в крови повысился до уровня молодых людей. При этом увеличивался и уровень IGF-1. Две трети пациентов отметили значительное улучшение физического и психологического самочувствия (Morales et al., 1994). ДГЭА, подобно другим пролифераторам пероксисом, индуцирует у крыс гепатомегалию, гиперпластические узелки и гепатоцеллюлярные карциномы (Rao, 1997). Механизм, которым ДГЭА индуцирует опухоли печени, неясен. Предполагается, что его канцерогенность может быть опосредована окислительным стрессом. Следует отметить, что рандомизированные исследования последних лет показали полное отсутствие позитивного эффекта применения ДГЭА у лиц пожилого и старческого возраста (Baulieu et al., 2000; Nair et al., 2006; Stewart, 2006). За исключением некоторого довольно умеренного влияния на минеральную плотность костей и гидратацию кожи, не было получено каких-либо доказательств влияния на качество жизни, настроение, либидо, познавательную способность, память, иммунологические или метаболические параметры, функцию эндотелия, метаболизм костной ткани, мышечную функцию длительного применения ДГЭА.

По мнению Итальянской группы по гериатрической эндокринологии (Valenti, 2006), применение ДГЭА может быть рекомендовано только лицам

с первичной или вторичной недостаточностью коры надпочечников. Принимать ДГЭА следует в дозе 25—50 мг/день перед сном для стимуляции циркадного ритма его секреции. Все остальные существующие показания к применению ДГЭА не имеют надежного подтверждения. Пациенты, получающие ДГЭА, должны быть информированы о возможном риске побочных эффектов, главным образом раке простаты, молочной железы и эндометрия, и снижении уровня липидов высокой плотности.

15.9. ЭСТРОГЕНЫ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Известно, что многие из естественных и синтетических гормонов, обладающих эстрогенной активностью, вызывают новообразования у мышей, крыс, хомячков, собак и увеличивают риск их возникновения у людей. Однако в большинстве исследований, в которых выявлено канцерогенное действие эстрогенов у животных, использованы большие дозы препаратов. Значительный интерес представляют данные об увеличении продолжительности жизни и снижении в ряде случаев частоты развития спонтанных новообразований у животных, которым длительно вводили половые гормоны и их комбинации в сравнительно низких дозах.

Синтетический эстроген хлоротрианизен и препарат конъюгированных эстрогенов премарин в сравнительно малых дозах существенно увеличивали выживаемость крыс. Так, к 24-му месяцу опыта в контроле были живы 45 % самцов и 60 % самок, тогда как в группе крыс, получавших хлоротрианизен в дозе 0.05 мг/кг — 75 и 95 %, а при воздействии премарина в дозе 0.07 мг/кг — 65 и 70 % самцов и самок соответственно. При этом хлоротрианизен и в меньшей степени премарин снижали частоту спонтанных опухолей. Эти же препараты в больших дозах (соответственно 2 и 0.7 мг/кг) уменьшали выживаемость крыс и увеличивали частоту развития у них новообразований (IARC, 1979).

Длительное скормливание крысам широко применявшейся в качестве контрацептива комбинации норэтинодрона и этинилэстрадиола (4 : 1) в малых дозах существенно увеличивало продолжительность их жизни (IARC, 1979). Анализ таблиц выживаемости выявил существенное снижение частоты опухолей под влиянием контрацептива. Авторы оценивают эффект препарата как задерживающий начало развития опухолей.

Другой контрацептив — эновид (комбинация норэтинодрела и местранола 66.7 : 1) в разных дозах вводили мышам 5 различных линий (Heston, 1976). Эновид не влиял на продолжительность жизни мышей линий BALB/c и C3H/fB, но снижал у них частоту спонтанных аденом коры надпочечников и гепатом. У мышей линии C3H под влиянием препарата в среднем на 1 месяц увеличилась продолжительность жизни и на 29 % снизилась частота аденокарцином молочной железы. У мышей линии C57BL эновид уменьшал продолжительность жизни, при этом частота спонтанных ретикулосар-

ком снижалась, но увеличивалась частота опухолей гипофиза. В опытах на крысах длительное введение контрацептива линдиола (комбинация линестренола и местранола 30 : 1) приводило к увеличению продолжительности репродуктивного периода и замедляло развитие спонтанной гиперплазии и опухолей гипофиза (IARC, 1979).

В механизме геропротекторного действия половых гормонов существенное значение могут иметь угнетение под их влиянием потребления корма и задержка роста. Немаловажную роль может играть влияние малых доз эстрогенов на возрастную динамику гормонально-метаболических изменений в организме. В экспериментах на нематодах *C. elegans* удалось показать, что стероидный гормон прогестинового ряда 3 β -гидроксипрегн-5-ен-20-он (прегненолон) при добавлении в питательную среду в концентрациях от 7.5 до 60 мкг/мл⁻¹ увеличивал на 15—10 % продолжительность их жизни (Broue et al., 2007). Механизм такого эффекта прегненолона неясен. Поскольку его обнаружили в нервных клетках нематод, предполагается, что этот интермедиат в обмене холестерина может участвовать в физиологических процессах нейронов.

15.10. ГОРМОН РОСТА

Хорошо известно снижение мышечной массы тела и увеличение накопления жира с возрастом. В определенной мере это обусловлено возрастным снижением продукции гормона роста, заметное у человека уже после 3-й декады жизни, а у мышей C57BL6 после 10-го месяца жизни (Sonntag et al., 1999). Снижение секреции гормона роста сопровождается снижением уровня продуцируемого печенью IGF-1. Показано, что пересадка крысам опухоли гипофиза GH³, продуцирующей гормон роста, замедляет у них старение тимуса. 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. Рекомбинантный 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-1 в крови у них составил 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-1 в крови, увеличение мышечной массы и уменьшение отложений жира в теле (Rudman et al., 1990). 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 (Corpas et al., 1993).

Ежедневные физические упражнения в течение 15 недель весьма эффективно увеличивали мышечную силу у пожилых мужчин, тогда как дополнительные введения в этот же период гормона роста не улучшали существенно

результатов, достигаемых одними тренировками. Заместительная терапия гормоном роста положительно образом влияла на метаболизм костной ткани, однако имеются наблюдения, что применение гормона роста может ускорять метаболизм в костях и сопровождаться синдромом карпального туннеля и гинекомастией (Cummings, Merriam, 2003; Lee et al., 2004).

Введение мышам Balb/c гормона роста (30 мкг/мышь 2 раза в неделю), начатое в 17-месячном возрасте и продолженное в течение 13 недель, уменьшало смертность животных в течение периода инъекций с 67 % в контроле до 7 % в подопытной группе, увеличивало продукцию интерлейкинов-1 и 2, а также фактора некроза опухолей, уменьшало продукцию иммуноглобулинов IgG (Khansari, Gustad, 1991). Однако в этой работе не сообщается о патоморфологическом исследовании животных.

Несмотря на энтузиазм специалистов, применяющих гормон роста в клинической практике, следует с большой осторожностью подходить к его использованию. А. V. Everitt и соавт. (1980) показали, что гипопизэктомия замедляет некоторые проявления старения, особенно в соединительной ткани. Гипопизэктомия крыс в молодом возрасте, сопровождавшаяся заместительной терапией кортизоном, приводила к существенному увеличению продолжительности жизни животных. Длительное введение крысам гормона роста приводило к существенному увеличению частоты развития у них новообразований. В ряде опытов с трансгенными животными, экспрессирующими гены, которые кодируют гиперпродукцию гормона роста человека или животных, убедительно показаны укорочение продолжительности их жизни и высокая частота развития новообразований (Wolf et al., 1993; Snibson et al., 1999; Lemon et al., 2005). Метаанализ результатов 31 рандомизированного исследования эффективности применения в течение полугода гормона роста у лиц пожилого и старческого возраста показал, что мышечная масса увеличивалась в среднем на 2.5 кг, наблюдалось небольшое снижение веса тела и отсутствовали изменения минеральной плотности костной ткани, уровня холестерина и липидов крови (Liu et al., 2007). В то же время лечение гормоном роста привело к развитию ряда побочных эффектов: отека и болей в суставах, синдрома запястного канала, гинекомастии и предиабета. Авторы пришли к выводу, что гормон роста не может быть рекомендован для воздействия на процесс старения.

15.11. АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Антидиабетические бигуаниды (фенформин, буформин, метформин) наряду с гипогликемическим действием обладают также способностью улучшать утилизацию глюкозы в тканях, снижать использование организмом жирных кислот в качестве энергетического субстрата, угнетать неогликогенез, снижать его биосинтез, снижать концентрацию в крови холестерина, триглицеридов и инсулина, а также биосинтез холестерина и, кроме того, уменьшать массу тела (Дильман, 1987). Эти свойства антидиабетических бигуани-

Таблица 15.4

**Влияние антидиабетических бигуанидов на продолжительность жизни
и развитие спонтанных опухолей у мышей и крыс**

Линия животных	Воздействие	Количество животных	Продолжительность жизни, сут.			Частота развития опухолей, %
			средняя	последних 10 %	максимальная	
Мыши						
СЗН/Sp	Контроль	30	450 ± 23.4	631 ± 11.4	643	80.0
	Фенформин	24	545 ± 39.2 (+21.1 %)	810 ± 0** (+28.4 %)	810 (+26 %)	20.0 ^a
HER-2/neu	Контроль	34	264 ± 3.5	297 ± 7.3	311	100.0
	Метформин	32	285 ± 5.2* (+8 %)	336 ± 2.7* (+13.1 %)	340 (+9.3 %)	100.0
SHR	Контроль	50	388 ± 29.2	727 ± 22.5	814	30.0
	Метформин	50	535 ± 31.9 (+37.9 %)**	878 ± 6.6 (+20.8 %)	898 (+10.3 %)	44.0
NMRI	Контроль	50	346 ± 11.9	480 ± 9.2	511	25.0
	Диабенол	50	369 ± 12.9	504 ± 6.4* (+5.9 %)	518	34.0
Крысы						
ЛИО	Контроль	41	652 ± 27.3	885 ± 11.3	919	43.9
	Фенформин	44	652 ± 28.7	974 ± 16.2** (+10.1 %)	1009 (+9.8 %)	27.3 (^{<} в 1.6 раза)
	Контроль	74	687 ± 19.2	925 ± 22.5	1054	28.4
	Фенформин	42	737 ± 26.4 (+7.3 %)	1036 ± 38.9* (+12 %)	1112 (+5.5 %)	19.0 (^{<} в 1.49 раза)

Примечание. Различие с контролем достоверно: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$ (тест Стьюдента); ^a — $p < 0.05$ (точный метод Фишера).

дов, а также их способность устранять явления метаболической иммуно-депрессии послужили основанием для использования их в качестве геро-протекторов и в онкологической клинике для нормализации некоторых нарушений обмена, свойственных онкологическим больным (Dilman, 1994; Muntoni, 1999). Имеются данные об антиокислительном действии антидиабетических бигуанидов (Mattson et al., 2001), их прямом действии на митохондрии (Owen, Halstrap, 1993) и нейропротекторной активности, позволяющие рекомендовать бигуаниды для профилактики нейродегенеративных заболеваний (Lee et al., 2002).

В серии исследований нами было изучено влияние антидиабетических бигуанидов фенформина и буформина на продолжительность жизни и развитие спонтанных и индуцированных опухолей у крыс и мышей (табл. 15.4). Недавно было установлено, что буформин способен увеличивать продолжительность жизни нематоды *C. elegans* (Bakaev, 2002), тогда как у дрозофил применение метформина не увеличивало ее (Jafari et al., 2007).

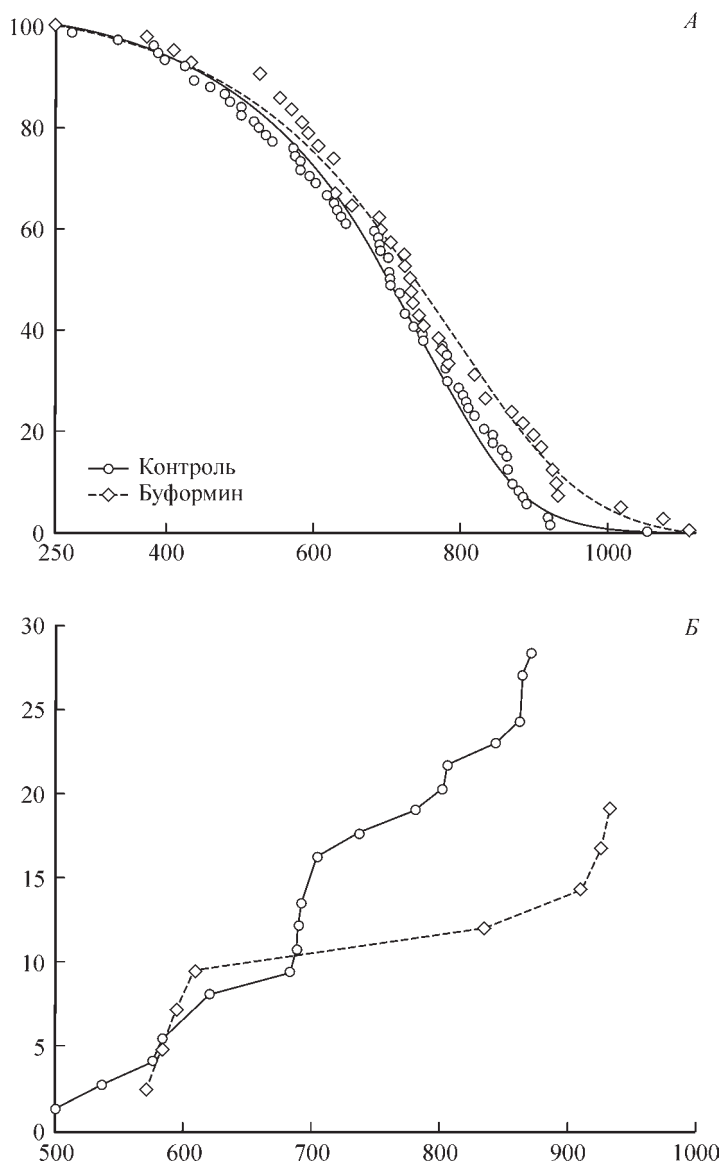


Рис. 15.5. Влияние буформина: *A* — на продолжительность жизни; *Б* — на развитие спонтанных опухолей у самок крыс (Анисимов, 1980).

Обозначения те же, что и на рис. 15.1.

В опытах на самках крыс буформин или фенформин вводили начиная с 3.5-месячного возраста до естественной гибели животных (Anisimov, 1987). В возрасте 16—18 месяцев у 38 % контрольных животных были выявлены нарушения эстральной функции, а у получавших буформин — лишь в 9 % случаев. Под влиянием буформина на 9 % увеличивалась средняя продолжительность жизни крыс ($p < 0.05$) и в 1.6 раза снизилась кумулятивная частота развития спонтанных опухолей (рис. 15.5). Почти в 2 раза под его влиянием уменьшилась множественность развития спонтанных новообразований.

Фенформин не увеличивал средней продолжительности жизни крыс, но на 3 месяца увеличил ее максимальную продолжительность. При этом в 1.3 раза снизилась по сравнению с контролем кумулятивная частота спонтанных опухолей и в 2 раза — коэффициент их множественности. При длительном введении фенформина самкам мышей линии C3H/Sn средняя продолжительность их жизни увеличилась на 21 %, а максимальная — на 26 % (Dilman, Anisimov, 1980).

У мышей, получавших фенформин, частота спонтанных опухолей снизилась в 4 раза, увеличился их латентный период и уменьшилась множественность (рис. 15.6).

Применение буформина и особенно фенформина в настоящее время ограничено или не практикуется, что обусловлено высоким риском побочных эффектов, в частности лактатного ацидоза. Используемый в настоящее время антидиабетический бигуанид метформин вызывает меньше осложнений, чем эти препараты, однако его влияние на продолжительность жизни и развитие опухолей в эксперименте не было изучено. В наших опытах метформин вводили самкам трансгенных мышей HER-2/neu с питьевой водой 5 раз в неделю в концентрации 1200 мг/л, что соответствует суточной дозе 100 мг/кг веса тела (Anisimov et al., 2005). Введение метформина несколько снижало потребление мышами корма, но не воды, и не оказывало влияния на динамику веса тела. При введении метформина трансгенным мышам отмечено небольшое увеличение продолжительности эстральных циклов, при этом частота иррегулярных циклов по сравнению с контролем практически не менялась.

При изучении возрастной динамики температуры тела мышей контрольной группы оказалось, что у животных в возрасте 7 месяцев этот показатель был снижен по сравнению с 2-месячными самками. У мышей, получавших метформин, значительных различий по сравнению с контролем не наблюдалось. В опухолях контрольных и получавших метформин мышей исследовали экспрессию мРНК, кодирующей лимфоцит-ассоциированные белки гранзим В и перфорин. Экспрессия мРНК этих цитолитических молекул не была обнаружена в контроле, но была существенно увеличена у мышей, получавших метформин. При сравнении денситометрическим методом экспрессии гена перфорины или гранзима В в материале из опухолей молочной железы у мышей, получавших метформин, исследуемые показатели составили 0.2 ± 0.1 и 0.4 ± 0.3 усл. ед. соответственно.

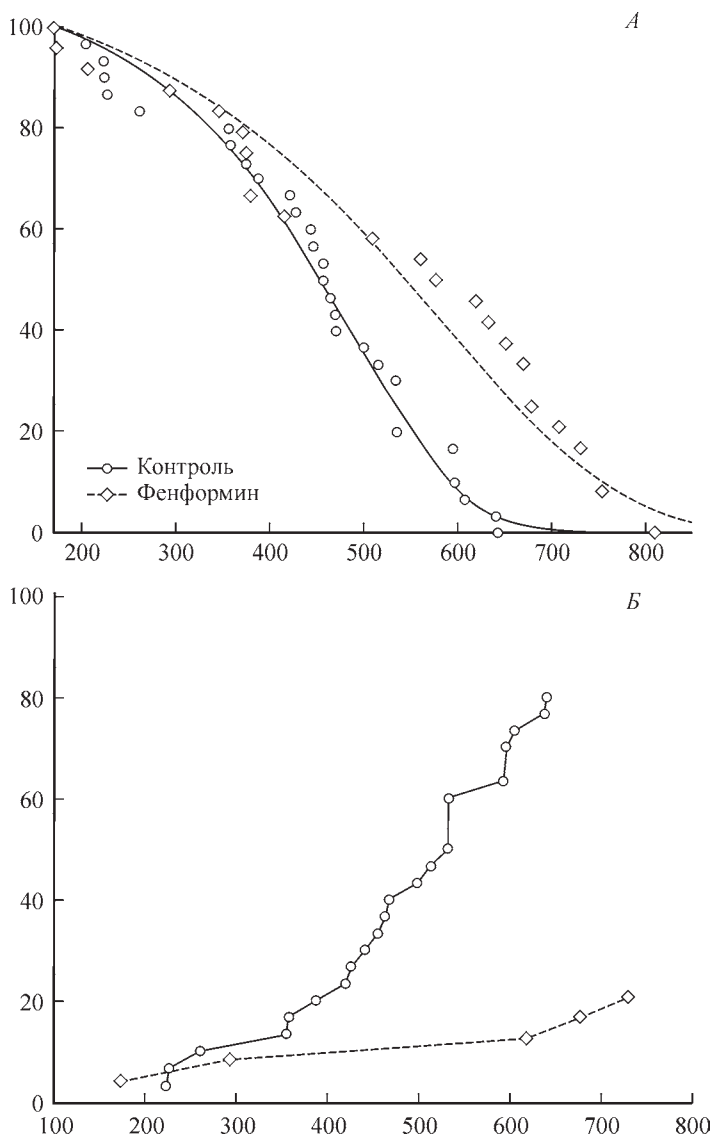


Рис. 15.6. Влияние фенформина: А — на продолжительность жизни; Б — на развитие спонтанных опухолей у самок мышей S3H/Sn (Dilman, Anisimov, 1980).

Обозначения те же, что и на рис. 15.1.

Цитогенетический анализ показал, что по ряду параметров («единичные мосты» и «множественные мосты») не имеется больших различий в частоте хромосомных aberrаций у подопытных и контрольных мышей. В то же время частота аномальных анафаз в клетках костного мозга у животных, получавших метформин, возрастала по сравнению с контролем.

Таблица 15.5

**Показатели жируглеводного обмена в сыворотке крови
у трансгенных мышей-самок HER-2/неу различного возраста,
получавших и не получавших метформин**

Воздействие	Возраст, мес	Инсулин, мМ/мл	Глюкоза, мМ/л	Общий холестерин мМ/л	Триглицериды, мМ/л	Суммарные липопротеиды, ед. экстинкции
Контроль	5	3.8 ± 1.8	4.98 ± 0.29	3.66 ± 0.28	3.56 ± 0.29	220.8 ± 45.38
	9	13.5 ± 11.9	10.6 ± 1.33 ^b	3.32 ± 0.37	1.98 ± 0.25 ^b	132.8 ± 31.15
Метформин	5	3.9 ± 1.8	6.6 ± 0.67 ^c	3.64 ± 0.21	2.70 ± 0.29	122.6 ± 29.81
	9	9.3 ± 5.6	8.28 ± 1.06 ^b	3.36 ± 0.35	1.58 ± 0.37 ^a	116.8 ± 28.08

Примечание. Различия параметров с животными 5-месячного возраста внутри группы статистически достоверны (критерий *t* Стьюдента): ^a — $p < 0.05$, ^b — $p < 0.01$, ^c — $p < 0.001$.

Введение метформина сопровождалось замедлением возрастного увеличения уровня глюкозы в крови. У 9-месячных подопытных мышей содержание глюкозы в крови было достоверно меньшим, чем в контроле ($p < 0.01$). Под влиянием препарата отмечено также некоторое уменьшение уровня триглицеридов у животных в возрасте 5 и 9 месяцев. У 5-месячных мышей, получавших метформин, снижалось и содержание суммарных липопротеидов по сравнению с контролем (табл. 15.5). При исследовании уровня гормонов выявлено, что у получающих метформин 9-месячных мышей содержание инсулина в крови было снижено по сравнению с контролем, в то время как различий в концентрации тиреоидных гормонов в крови животных не отмечалось (табл. 15.6).

Под влиянием антидиабетического бигуанида метформина у животных отмечен сдвиг вправо кривой выживаемости (рис. 15.7), средняя продолжительность жизни возросла на 8 % ($p < 0.05$), а средняя продолжительность жизни 10 % долгоживущих животных увеличилась на 13.1 % ($p < 0.05$) (табл. 15.7). Расчеты показали, что скорость популяционного старения мышей (константа α в уравнении Гомпертца) под влиянием метформина снизилась в 2.26 раза ($p < 0.05$).

Таблица 15.6

**Уровень гормонов в сыворотке крови у трансгенных
мышей-самок HER-2/неу различного возраста,
получавших и не получавших метформин**

Воздействие	Возраст, мес.	Инсулин, мМ/мл	Тироксин (Т4), нг/мл	Трийодтиронин (Т3), нг/мл
Контроль	5	3.8 ± 1.8	—	—
	9	13.5 ± 11.9	59.4 ± 7.7	2.48 ± 0.03
Метформин	5	3.9 ± 1.8	—	—
	9	9.3 ± 5.6	59.9 ± 7.8	2.58 ± 0.10

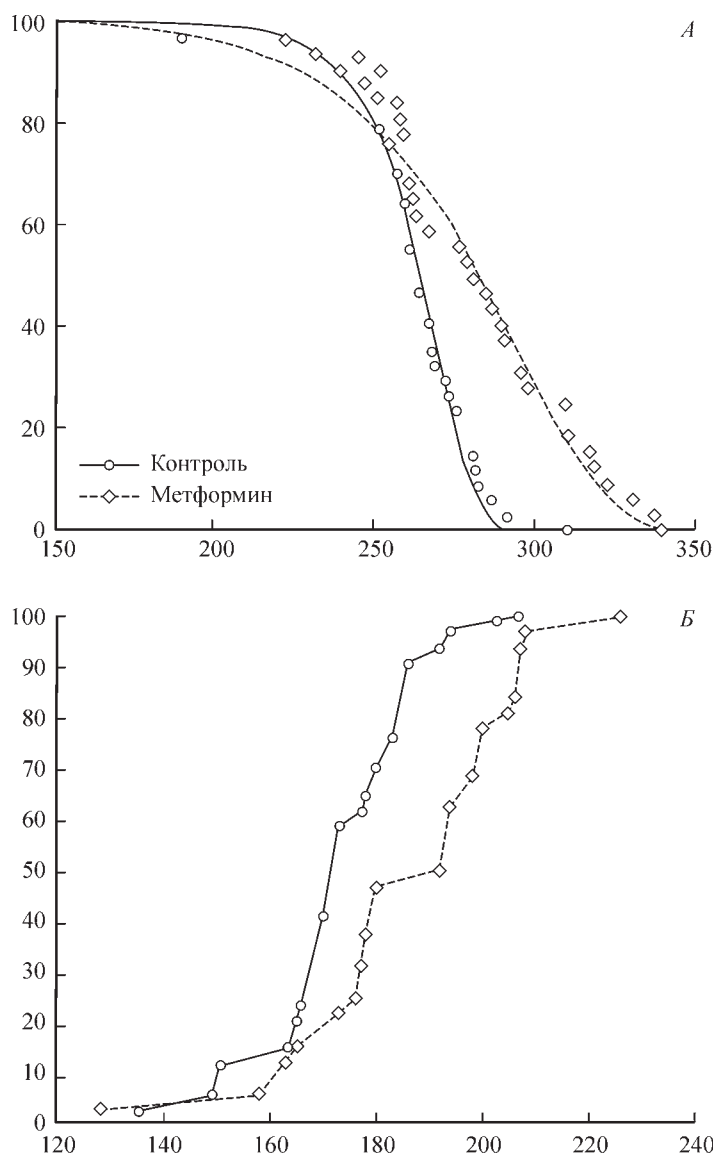


Рис. 15.7. Влияние метформина: А — на кривые выживаемости, Б — на динамику возникновения спонтанных опухолей у самок мышей HER-2/неу.

Обозначения те же, что и на рис. 15.1.

Динамика выявления аденокарцином молочной железы в контрольной и подопытной группах не различалась до 5-го месяца жизни мышей, тогда как после этого было отмечено отчетливое замедление нарастания частоты возникновения опухолей у животных, получавших метформин (рис. 15.7).

Таблица 15.7

**Влияние метформина на продолжительность жизни
и развитие аденокарцином молочной железы
у самок трансгенных мышей HER-2/neu**

Показатели	Контроль	Метформин
Количество мышей	34	32
Продолжительность жизни, сут.:		
средняя	264 ± 3.5	285 ± 5.2*
максимальная	311	340
Средняя продолжительность жизни 10 % долгоживущих мышей, сут.	297 ± 7.3	336 ± 2.7*
α , сут. ⁻¹ а	0.0762	0.0337*
Количество мышей с опухолями молочных желез	34 (100 %)	32 (100 %)
Время обнаружения 1-й опухоли, сут.	135	128
Средний латентный период развития опухолей, сут.	174 ± 2.4	187 ± 3.5*
Общее количество опухолей	290	263
Среднее количество опухолей на 1 мышь в группе	8.5 ± 0.25	8.2 ± 0.23
Средний диаметр опухолей, см	1.79 ± 0.055	1.59 ± 0.056*
Количество мышей с метастазами опухолей в легкое	24 (71 %)	23 (72 %)

Примечание. Различие с показателем в контроле статистически достоверно: * — $p < 0.05$; а — константа α в уравнении Гомпертца $R = R_0(\exp)\alpha t$, где R_0 = смертность во время $t = 0$.

Средний латентный период развития опухолей у подопытных мышей был статистически достоверно увеличен по сравнению с контролем.

Частота развития аденокарцином молочной железы у мышей, несущих ген HER-2/neu, составила 100 % в обеих группах. Не различались существенно между группами количество и множественность новообразований, а также частота метастазирования опухолей молочной железы в легкие. Число мышей, у которых развилось от 4 до 6 опухолей молочной железы, в группе, получавшей метформин, не отличалось от контроля (8.9 и 9.3 %, соответственно), тогда как доля мышей, имевших 9 или 10 опухолей, под влиянием метформина снижалась в 2 раза по сравнению с контролем (с 46.9 до 23.5 %, $p < 0.05$). Размеры аденокарцином молочной железы при введении препарата были также достоверно меньшими ($p < 0.05$). Полученные данные свидетельствуют о замедлении под влиянием метформина старения и развития опухолей молочных желез у трансгенных мышей HER-2/neu.

В наших опытах на самках мышей SHR введение метформина в дозе 100 мг/кг с 2-месячного возраста сдвигало вправо кривую выживаемости и не оказывало влияния на развитие спонтанных опухолей (рис. 15.8).

Недавно было показано, что применение метформина (2 мг/мл с питьевой водой) увеличивало на 20.1 % среднюю продолжительность жизни самцов трансгенных мышей с болезнью Хантингтона (хореей) (Ma et al., 2007). При этом авторы не отметили влияния метформина на динамику веса тела

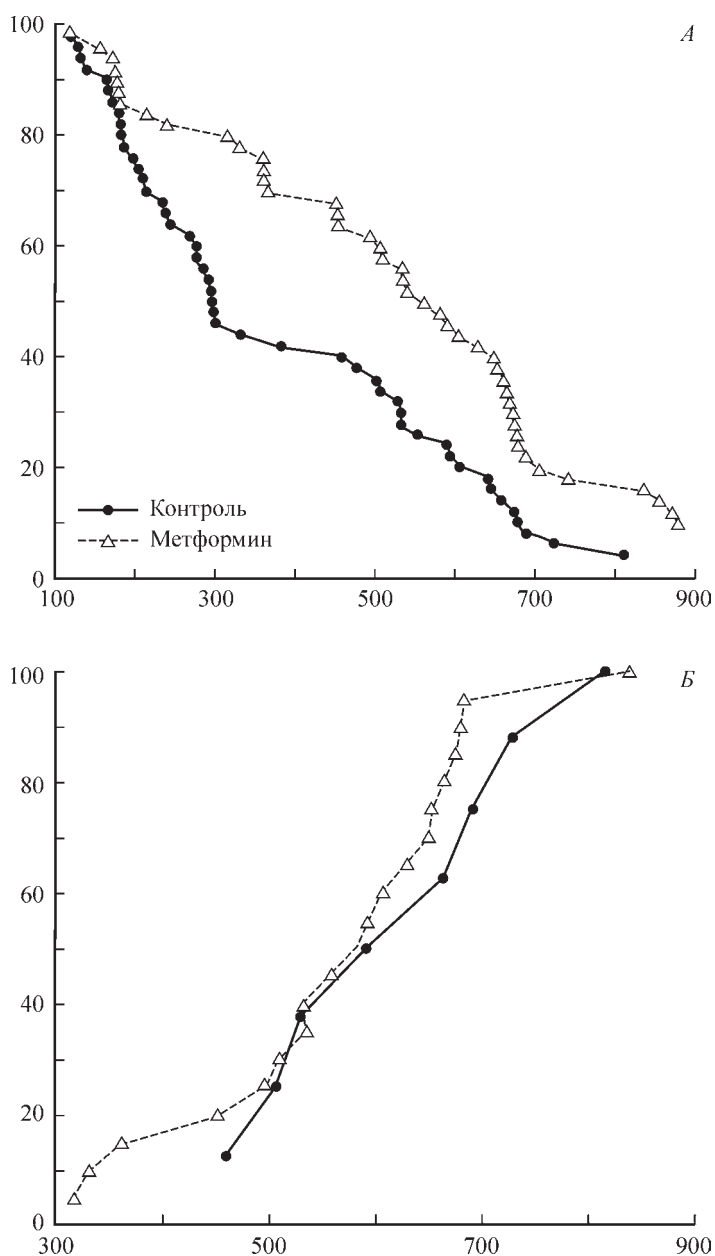


Рис. 15.8. Влияние метформина: А — на кривые выживаемости, Б — на динамику возникновения спонтанных опухолей у самок мышей SHR.

Обозначения те же, что и на рис. 15.1.

или уровень глюкозы в крови натошак. Метформин не оказывал такого влияния на самок мышей. Большая доза препарата (5 мг/мл) была неэффективна у самок и у самцов трансгенных мышей.

Имеются данные об антиокислительном действии антидиабетических бигуанидов, их прямом действии на митохондрии и нейропротекторной активности, позволяющие рекомендовать бигуаниды для профилактики нейродегенеративных заболеваний. Показано, что метформин оказывает влияние на активность тех же генов, экспрессия которых изменяется при ограничении калорийности питания (Spindler et al., 2003; Spindler, 2006). Это прежде всего гены, регулирующие метаболизм ксенобиотиков, клеточный стресс, энергетический обмен, биосинтез, передачу сигналов и цитоскелет.

На моделях рака молочной железы *in vitro* удалось показать, что противоопухолевый эффект метформина реализуется, по крайней мере частично, путем активации AMP-киназного пути и активации киназы S6 (Zakikhari et al., 2006; Buzzai et al., 2007). В наших опытах изучалось влияние метформина (N,N-диметилбигуанида) в концентрации 2, 5, 10 или 50 мМ (в течение 24 ч) на пролиферацию ряда клеточных линий рака молочной железы человека: MCF-7, MCF-7/713, BT-474 и SKBR-3, различающихся по наличию рецепторов к эстрогенам и экспрессии HER-2/neu (Алимова и др., 2007). Применение препарата подавляло пропорционально его концентрации пролиферацию и рост клеточных колоний всех исследованных клеточных линий и не зависело от наличия или отсутствия у них рецепторов к эстрогену и erbB-2 статуса. Методом проточной цитометрии было показано, что метформин увеличивал продолжительность G1-фазы клеточного цикла и значительно сокращал продолжительность S-фазы. Использование метформина угнетало экспрессию Cyclin D1 и E2F1, фосфорилирование mTOR, MAPK и AKT, что позволяет предполагать его угнетающее влияние на сигналы рецепторов семейства тирозин-киназ. В низких концентрациях метформин подавлял фосфорилирование erbB-2, а в концентрациях 10 и 50 мМ тормозил как экспрессию белков erbB-2, так и AKT, IRS-1, IRS-2, mTOR и IGF-1R (рис. 15.9). Полученные данные свидетельствуют о том, что антиканцерогенный механизм метформина включает воздействие на циклин D1 и подавление экспрессии erbB-2 и позволяют рассматривать метформин как потенциально важный препарат для лечения и профилактики рака молочной железы.

Применение пиколината хрома, который увеличивает чувствительность тканей, прежде всего гипоталамуса, к инсулину, существенно увеличивало продолжительность жизни крыс и препятствовало развитию возрастной патологии (McCarty, 1994).

Самкам мышей линии NMRI, начиная с 3-месячного возраста, и самкам трансгенных мышей HER-2/neu, начиная с 2-месячного возраста и до конца их жизни, 5 дней в неделю вводили с питьевой водой новый антидиабетический препарат диабенол (9-диэтиламиноэтил-2,3-дигидроимидазо(1/2 α)бензимидазол дигидрохлорид) в концентрации 0.1 мг/мл (10 мг/кг) (Popovich

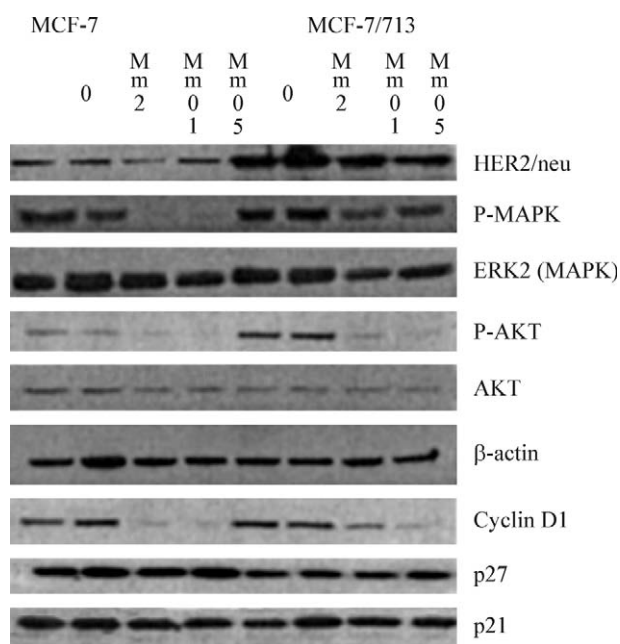


Рис. 15.9. Метформин угнетает экспрессию Cyclin D1, HER2, E2F1 и передачу сигнала ErbD2 в MCF7/713 (Alimova et al., 2007).

et al., 2005). В опытах на мышах NMRI обнаружено, что диабенон не влиял на динамику веса тела, поглощение корма и жидкости, температуру тела. Препарат тормозил возрастные нарушения эстральной функции, уменьшал смертность животных, увеличивал показатели продолжительности жизни самок, в особенности среднюю продолжительность жизни 10 % максимально проживших мышей (с 480 до 504 дней). У подопытных животных, получавших препарат, по сравнению с интактным контролем средний латентный период развития опухолей молочных желез увеличивался с 259 до 328 дней, снижались количество мышей с метастазами этих опухолей в легких и частота злокачественных лимфом (табл. 15.8).

Влияние диабенонла на показатели гомеостаза у мышей HER-2/neu выражалось в замедлении появления возрастных нарушений эстральной функции. Препарат не оказывал значительного влияния на продолжительность жизни животных. У трансгенных мышей, получавших диабенонл, отмечена тенденция к уменьшению частоты метастазирования рака молочной железы в легких (с 48.3 до 35.7 %) и максимального диаметра метастазов. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии токсического и канцерогенного эффекта диабенонла и наличии у диабенонла геропротекторных свойств. Следует отметить, что введение диабенонла оказывало отчетливое угнетающее влияние на канцерогенез толстой кишки, индуцируемый у крыс 1,2-диметилгидразином (Popovich et al., 2005).

Таблица 15.8

**Влияние диабенола на показатели продолжительности жизни
и развитие спонтанных опухолей у самок мышей линии NMRI
(Porovich et al., 2004)**

Показатели	Контроль	Диабенол
Количество мышей	50	50
Средняя продолжительность жизни, сут.	346 ± 11.9	369 ± 12.9
Медиана	371	385
Средняя продолжительность жизни 10 % максималь- но проживших мышей, сут.	480 ± 9.2	504 ± 6.4*
Максимальная продолжительность жизни, сут.	511	518
α , сут. ⁻¹	0.0140 (0.0139; 0.0157) ^a	0.0136 (0.0133; 0.0145)
MRDT, сут.	49.62 (44.13; 49.85)	51.09 (47.94; 51.99)
Количество мышей	50	50
Количество мышей с опухолями, %	25 (50 %)	17 (34 %)
Количество мышей с ОМЖ, %	21 (42 %)	16 (32 %)
Возраст обнаружения 1-й опухоли молочной железы (ОМЖ), сут.	176	273
Средний латентный период ОМЖ, сут.	259 ± 13.8	328 ± 12.4**
Общее количество ОМЖ	26	21
Множественность ОМЖ, количество ОМЖ/мышь	1.24 ± 0.1	1.31 ± 0.12
Максимальный диаметр ОМЖ, см	2.51 ± 0.21	2.50 ± 0.25
Количество мышей с метастазами ОМЖ в легкие, %	5 (10 %)	0*
Количество мышей со злокачественными лимфомами	4 (8 %)	1 (2 %)

Примечание. Константа α в уравнении Гомпертца: $R = R_0(\exp)\alpha t$, где R_0 = смертность во время $t = 0$; MRDT — время удвоения силы смертности (mortality rate doubling time). ^a — в скобках — 95%-ный доверительный интервал. Различие с соответствующим показателем для контрольной группы статистически достоверно, * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$.

В связи с приведенными выше данными необходимо указать, что при изучении противодиабетической активности диабенола ранее была показана способность исследуемого препарата восстанавливать физиологический профиль секреции инсулина, снижать резистентность тканей к инсулину, улучшать утилизацию глюкозы периферическими тканями и пролонгировать гипогликемический эффект инсулина. Показано нормализующее действие диабенола на периферическую утилизацию глюкозы при использовании моделей инсулинрезистентности различного генеза (экзогенной гиперинсулинемии и ожирения у старых животных, сопровождающихся повышенным содержанием гормона в организме), что в первую очередь может быть связано с улучшением чувствительности тканей к инсулину (Porovich et al., 2005). Все это подтверждает предположение о том, что эффект диабенола обусловлен несколькими механизмами, как панкреотропными, так и экстрапанкреатическими. Есть основания полагать, что отмеченные

Таблица 15.9

Механизм действия антидиабетических бигуанидов (Anisimov, 2003)

Влияние на метаболические параметры	Влияние на гомеостатическую регуляцию	Влияние на возрастную патологию
Снижает избыток инсулина при глюкозной нагрузке у лиц с ожирением и диабетом	Увеличивает чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к торможению эстрогенами	Тормозит развитие атеросклероза
Уменьшает уровень IGF-1 в сыворотке крови	Восстанавливает функцию яичников у старых крыс	Тормозит развитие спонтанных опухолей
Угнетает глюконеогенез в печени	Увеличивает чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к торможению глюкокортикоидами	Снижает артериальное давление у пациентов с гипертонией
Снижает уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови	Изменяет гипоталамическую регуляцию пищевого поведения	Увеличивает фибринолитическую активность крови
Повышает чувствительность тканей к инсулину	Увеличивает высвобождение дофамина в мезолимбических структурах мозга	Улучшает показатели клеточного иммунитета у людей
Увеличивает утилизацию глюкозы	Снижает активность моноаминоксидазы	Уменьшает иммунодепрессивный эффект сильных канцерогенов
Уменьшает метаболизм холестерина в фибробластах человека		
Снижает концентрацию холестерина в лимфоцитах и тромбоцитах		

механизмы могут быть ответственными за геропротекторные и антиканцерогенные свойства диабенола.

В совокупности имеющиеся данные позволяют рассматривать применение антидиабетических средств с учетом их химической природы и механизма действия (табл. 15.9) в качестве перспективного направления в области профилактики ассоциированной с возрастом патологии. В клинических наблюдениях было установлено, что применение антидиабетических бигуанидов улучшает 5- и 10-летнюю выживаемость онкологических больных (Berstein, 2005) и снижает риск развития рака молочной железы у больных сахарным диабетом 2-го типа (Evans et al., 2005). В ряде исследований показано, что применение метформина снижает на 36 % общую смертность у людей, смертность от инфарктов миокарда (на 39 %) и на 42 % смертность от осложнений сахарного диабета (Scarpelli, 2003; Eurich et al., 2005).

Данные литературы и результаты наших исследований свидетельствуют о перспективности использования антидиабетических бигуанидов как для профилактики и лечения опухолей, так и в качестве геропротекторов. Таким образом, в опытах на крысах и мышах нами выявлен геропротекторный

Таблица 15.10

Влияние антидиабетических бигуанидов на канцерогенез у грызунов*

Вид	Препарат	Канцероген	Основная локализация опухолей	Эффект
Мыши	Фенформин	Спонтанные опухоли	Молочная железа	↓
	То же	МХ	Подкожные опухоли	↓
Крысы	Буформин	Спонтанные опухоли	Общая частота	↓
	Фенформин	Спонтанные опухоли	То же	↓
	То же	ДМБА	Молочная железа	↓
	» »	НММ	То же	↓
	Буформин	ДМБА	» »	↓
	То же	НММ, трансплацентарно	Нервная система	↓
	Фенформин	НЭМ, трансплацентарно	Нервная система, почки	↓
	То же	ДМГ	Толстая кишка	↓
	» »	Общее рентгеновское облучение	Общая частота	↓
Хомячки	Метформин	НБОПА	Поджелудочная железа	↓

Примечание. ДМБА — 7, 12-диметилбенз(а)антрацен; ДМГ — 1,2-диметилгидразин; МХ — 20-метилхолантрен; НБОПА — N-нитрозо-бис(2-оксопропил)амин; НММ — N-нитрозометилмочевина; НЭМ — N-нитрозоэтилмочевина. * — полная библиография цитированных работ приведена в работах (Anisimov, 1987, 2006).

эффект антидиабетических бигуанидов, сопровождавшийся снижением частоты развития спонтанных опухолей. Наши результаты соответствуют наблюдениям американских исследователей, использовавших крыс и мышей других линий и также не обнаруживших канцерогенного эффекта фенформина. Следует отметить, что антидиабетический препарат толбутамид (производное сульфонилмочевины) при хроническом введении крысам и мышам не оказывал влияния на продолжительность жизни животных и частоту развития у них спонтанных опухолей (Anisimov, 1987). На различных моделях химического и радиационного канцерогенеза установлено, что фенформин и буформин тормозят развитие опухолей различных гистогенеза и локализаций. Этот эффект проявлялся не только в снижении частоты опухолей, но и в увеличении латентного периода их развития (Anisimov, 1987) (табл. 15.10). Показано, что фенформин угнетает *in vitro* пролиферацию клеток рака предстательной железы LNCaP и клеток нейробластомы SH-SY5Y человека (Caraci et al., 2003). В опытах с перевиваемыми опухолями выявлено тормозящее действие феноформина на рост карциномы Эрлиха (Dilman, 1994) и потенцирует цитостатический эффект на перевиваемый рак шейки матки SCC, гепатому-22а и карциному легкого Льюис (Dilman, Anisimov, 1979). Установлено, что метформин уменьшает проявления окислительного стресса, вызываемого адриамицином и его мутагенный эффект (Aleisa et al., 2007).

Сравнение эффектов, вызываемых ограничением калорийности диеты и антидиабетическими препаратами, показывает, что последние имеют

Таблица 15.11

Сравнительные характеристики у грызунов при нормальном старении, ограничении калорийности питания и воздействии антидиабетических бигуанидов (Anisimov et al., 2005)

Параметры	Старе- ние	ОКД	Мыши Эймса	GHR ^{-/-}	Igf1r ^{+/-}	FIRKO	Анти- диабети- ческие бигуа- ниды
Продолжительность жизни	↓	+40—50 %	50 %	46 %	+33 %	+18 %	+20 %
Толерантность к глюкозе	↓	↑	↓	↓	↑↓ ^a	= или ↑	↑
Чувствительность к инсу- лину	↓	↑	↑	↑	↑	↑ в жи- ровой ткани	↑
Уровень в плазме:							
инсулин	↑	↓	↓	↓	=	↓	↓
гормон роста	↓	↓	0	↑	НД	↓	↓
IGF-1	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Размеры тела	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Содержание жира	↑	↓	↑	НД	↑↓	↓	↓
Репродуктивная функция	↓	↓ ^b	↓ ^b	↓ ^b	= ^b	НД	↑
Тиреоидная функция	↓	↓	↓	↓	=	НД	↑
Кортикостерон в сыворотке	↑	↑	=	=	НД	НД	↓
Иммунная функция	↓	↓	= или ↓	НД	НД	НД	↑
Резистентность к окисли- тельному стрессу	↓	↑	↓	↓	↑	↑	↑
Частота опухолей	↑	↓	= или ↓	=	=	НД	↓

Примечание. ↓ — снижение; ↑ — увеличение; = нет эффекта; 0 — отсутствует; НД — нет данных.

^a — Толерантность к глюкозе увеличивалась у самок, но уменьшалась у самцов. ^b — Репродуктивная функция по отношению к нормально стареющим мышам.

ряд очевидных преимуществ перед ограниченным калорийно питанием и могут рассматриваться как миметики последних (табл. 15.11) (Ingram et al., 2006).

15.12. МЕЛАТОНИН

15.12.1. Опыты на мышах

Впервые способность мелатонина увеличивать продолжительность жизни мышей была установлена W. Pierpaoli и G. J. M. Maestroni (Pierpaoli, Maestroni, 1987). В ноябре 1985 г. авторы начали ежедневные введения мелато-

нина с питьевой водой (10 мг/л) 10 самцам мышей линии C57BL/6J. 10 контрольных животных получали 0.01 % раствор этанола, служивший растворителем для мелатонина. В начале опыта возраст мышей составлял 575 дней (около 19 месяцев), и все они были вполне здоровы. Мелатонин животные получали с 18.00 до 8.30 ч. Через 5 месяцев после начала опыта контрольные животные стали терять в весе, были малоактивны, облысели. Введение мелатонина предохраняло животных от возрастной потери веса, и он сохранялся на уровне 18-месячных. Средняя продолжительность жизни мышей под влиянием мелатонина увеличилась на 20 %, составив 931 ± 80 дней против 752 ± 81 дней в контрольной группе. По расчетам авторов различие достоверно ($p < 0.01$, при вариантном анализе). Однако при расчете по критерию t Стьюдента, различие оказывается незначимым ($t = 1.57$; $p < 0.05$).

В 1991 г. W. Pierpaoli и соавт. представили результаты трех серий опытов с хроническим введением мелатонина мышам различных линий. Во всех опытах мелатонин вводили только в ночное время с питьевой водой (10 мг/л). 15 самкам мышей линии C3H/He мелатонин начинали вводить с 12-месячного возраста. В контрольной группе было 14 мышей. Мелатонин не только не увеличил продолжительность жизни этих мышей, но привел к увеличению частоты развития новообразований, преимущественно поражавших органы репродуктивной системы (лимфо- или ретикулосаркомы, карциномы яичников). Данные о средней продолжительности жизни и частоте новообразований в контрольной и подопытной группах не были приведены. Следует отметить, что самок мышей линии C3H/He характеризует высокая частота развития спонтанных опухолей молочной железы (Storer, 1966), однако авторы не сообщают каких-либо сведений об их обнаружении в контрольной или подопытной группах. Мыши, получавшие мелатонин, жили в среднем на 2 месяца меньше контрольных. На 2 месяца была короче и максимальная продолжительность жизни мышей, которым вводили мелатонин.

Во 2-й серии опытов мелатонин вводили в дневное или ночное время мышам-самкам линии NZB (New Zealand Black), характеризующихся высокой частотой развития аутоиммунной гемолитической анемии, нефросклероза и системных или локализованных ретикулоэпителиальных опухолей типа А или В. В каждой группе было по 10 животных, и мелатонин начинали вводить с четырехмесячного возраста. Введение мелатонина днем не оказывало влияния на выживаемость мышей, и все они погибли к 20-месячному возрасту (в контроле — к 19-му месяцу жизни). При введении мелатонина в ночные часы в возрасте 20 месяцев были живы 4 из 10 мышей этой группы, а до 22-месячного возраста дожили 2 мыши. Последняя мышь прожила 2 месяца, т. е. на 4 месяца больше максимальной продолжительности жизни в контрольной группе. Авторы не наблюдали каких-либо различий в причинах смерти в контрольной и подопытных группах.

Третья серия опытов была повторением опыта с мышами-самцами линии C57BL/6. На этот раз в контрольной группе было 20, а в подопытной —

15 мышей в возрасте 19 месяцев. Средняя продолжительность жизни в контроле составила 743 ± 84 дня, а в группе, получавшей мелатонин, 871 ± 118 дней ($p < 0.001$ по данным авторов и $t = 0.8$; $p < 0.05$ при расчете с использованием критерия t Стьюдента). Введение мелатонина не сказывалось существенно на весе тела мышей в ту или иную сторону при сравнении с контролем.

Позднее W. Pierpaoli и W. Regelson (1994) обобщили старые данные и представили результаты новых экспериментов по изучению влияния мелатонина на продолжительность жизни мышей разных линий. Мелатонин вводили с питьевой водой (10 мг/л) в ночные часы (с 18.00 до 8.30 ч). Самкам мышей BALB/c гормон начинали вводить с 15-месячного возраста. Средняя продолжительность жизни 26 контрольных животных составила 715 дней, тогда как получавшие мелатонин 12 мышей жили в среднем 843 дня, т. е. на 18 % дольше. Медиана составила соответственно 24.8 месяца в контроле и 28.1 месяца в подопытной группе, а максимальная продолжительность жизни — 27.2 и 29.4 месяца соответственно. Авторы не наблюдали каких-либо различий в весе тела между мышами обеих групп. В другом опыте мелатонин вводили также с питьевой водой в ночные часы в дозе 10 мг/л самцам мышей BALB/c начиная с 18-месячного возраста и убивали группами через 4, 7 и 8 месяцев после начала воздействия. Через 8 месяцев наблюдения вес тимуса, надпочечников и тестикул мышей, получавших мелатонин, существенно отличался от одновозрастного контроля. Аналогичным образом улучшались такие показатели, как число лимфоцитов в периферической крови, уровень цинка, тестостерона и тиреоидных гормонов. Авторы полагают, что циклическое введение мелатонина оказывает положительное влияние на мышей, поддерживая в них более молодое состояние эндокринных и тимико-лимфоидных органов. Следует отметить, что число старых мышей в группах было крайне невелико (5—6), а контрольная группа 3-месячных мышей включала только 3 животных.

S. P. Lenz и соавт. (1995) вводили мелатонин самкам мышей NZB/W в инъекциях в разовой дозе 100 мкг на мыш (2—3.5 мг/кг) ежедневно в утренние часы (между 08.00 и 10.00 ч) или вечером (между 17.00 и 19.00 ч) начиная с 8-месячного возраста и в течение 9 месяцев. В каждой группе было по 15 животных. Было установлено, что введение мелатонина в утренние часы существенно ($p < 0.001$) увеличивает выживаемость мышей, тогда как вечерние инъекции таким эффектом не обладали. Так, если до 34-недельного возраста дожило только 20 % контрольных мышей, в «утренней» группе были живы 65 % животных, причем 30 % дожили до конца периода наблюдения (44 недели). В «вечерней» группе до 34-недельного возраста дожило практически столько же (60 %) мышей, однако 37-недельный возраст пережили лишь 20 % животных. Авторы отметили замедление возрастного нарастания протеинурии у мышей, которым мелатонин вводили в утренние часы. К сожалению, наблюдение за животными было прекращено до естественной гибели животных во всех группах. Число мышей в группах было весьма невелико, полная аутопсия животных не производилась.

Е. Moccigiani и соавт. (1998) вводили мелатонин с питьевой водой (10 г/л) в ночные часы 50 самцам мышей линии Balb/c начиная с 18-месячного возраста. 50 мышей другой группы получали воду с добавлением сульфата цинка (22 мг/л) и 50 служили интактным контролем. За мышами наблюдали до естественной гибели, их регулярно взвешивали и определяли потребление корма. Применение мелатонина и цинка существенно сдвигало вправо кривые выживаемости животных и увеличивало на 2 и 3 месяца соответственно максимальную продолжительность жизни животных по сравнению с интактным контролем. Ни мелатонин, ни цинк не влияли на потребление корма и динамику веса тела животных.

А. Conti и G. J. M. Maestroni (1998) изучали влияние мелатонина на продолжительность жизни самок мышей линии NOD (non-obese diabetic), характеризующихся высокой частотой развития инсулинзависимого диабета. Одной из групп мышей ($n = 25$) была произведена эпифизэктомия сразу после рождения, 2-я группа ($n = 30$) получала мелатонин подкожно в дозе 4 мг/кг в 16.30 ч 5 раз в неделю начиная с возраста 4 недели и до 38-й недели жизни. Мышам 3-й группы по такой же схеме вводили подкожно бычью сыворотку (PBS) и они служили контролем к группе 2. Мышам 4-й группы ($n = 17$) мелатонин вводили с питьевой водой (10 мг/л) в ночные часы 5 раз в неделю с 4-й по 38-ю неделю жизни, 5-ю группу составили 29 интактных животных. Эпифизэктомизированные мыши начали погибать уже в возрасте 19 недель, аутоиммунный диабет у них быстро прогрессировал, и к 32 неделе жизни 92 % всех животных этой группы погибли. В контроле мыши начали погибать с 18-й недели жизни, однако наклон кривой выживаемости был существенно меньшим, и к 50-й неделе жизни вымерло 65.5 % контрольных животных. При хроническом подкожном введении мелатонина в течение 33 недель существенно замедлялась скорость развития болезни и снижалась смертность. До возраста 50 недель не дожило только 10 % мышей, которым подкожно вводили мелатонин. Интересно, что инъекции бычьей сыворотки также замедляли развитие диабета, однако до возраста 50 недель дожило лишь 32 % мышей этой группы. Эффект введения мелатонина с питьевой водой был менее выражен, чем при его подкожном введении: до конца срока наблюдения дожило 58.8 % мышей этой группы против 34.5 % в контроле ($p < 0.0019$). Таким образом, если эпифизэктомия ускоряла развитие диабета и укорачивала продолжительность жизни мышей линии NOD, то введение мелатонина замедляло развитие заболевания и увеличивало продолжительность жизни животных (Conti, Maestroni, 1998).

В другом большом исследовании мелатонин с кормом (11 ppm или 68 мкг/кг веса тела в день) давали самцам мышей линии C57BL/6 начиная с 18-месячного возраста (Lipman et al., 1998). Динамика веса тела и потребления корма под влиянием мелатонина существенно не отличалась от таковой у контрольных животных. Не наблюдалось также никаких различий в смертности в группе контрольных мышей и мышей, получавших с кормом мелатонин. Так, 50%-ная смертность в контроле наступала в возрасте 26.5 меся-

ца, а при введении мелатонина — в 26.7 месяца. Кривые смертности, а также данные о максимальной продолжительности жизни животных в разных группах в работе не представлены. Более того, их убивали в возрасте 24 месяцев (когорты 1) либо в возрасте, когда умирала половина всех животных в группе (возраст 50%-ной смертности), т. е. через 6 или 8.5 месяца после начала опыта (когорты 2). Последнюю, 3-ю когорту составили мыши, которые пали ранее двухлетнего возраста или до достижения возраста 50%-ной смертности. В 1-й когорте было по 20 контрольных и получавших мелатонин мышей, во 2-й соответственно 7 и 13 мышей, а в 3-й соответственно 38 и 30 животных в группе. В этих трех когортах раздельно оценивалась частота развившихся патологических процессов. Авторы не обнаружили каких-либо различий в общей частоте патологических процессов между мышами контрольной группы и получавшими мелатонин. Однако такой вывод, на наш взгляд, не вполне корректен и опровергается данными, представленными в статье. Так, авторы объединили под одной рубрикой все патологические процессы, включая дегенеративно-атрофические, лимфо-пролиферативные, и новообразования. Вместе с тем, если частота лимфом среди мышей контрольной группы и группы, получавшей мелатонин (3-я когорты), была одинаковой (21.1 и 23.3 % соответственно), то среди доживших до срока 50%-ной смертности она составила 28.6 и 77.9 % соответственно. Вызывает крайнее удивление отсутствие какого-либо упоминания о лимфомах у мышей в 1-й когорте, т. е. умерщвленных в возрасте 24 месяца, что лишь на 2.5—3 месяца меньше, чем в когорте 2, притом что у павших до этого срока лимфомы выявлялись в 21—23 % случаев. В статье полностью отсутствуют сведения о новообразованиях других локализаций у мышей различных групп. Приходится констатировать, что работа Lirman и соавт. (1998) содержит ряд серьезных методических ошибок, которые ставят под сомнение результаты всей работы и ее выводы.

В наших опытах (Anisimov et al., 2001a) 50 подопытным самкам мышей линии СВА начиная с шестимесячного возраста курсами (5 дней подряд раз в месяц) вводили с питьевой водой мелатонин (20 мг/л). 50 интактных самок служили контролем. За животными наблюдали до их естественной гибели. Ежемесячно мышей взвешивали, определяли количество потребленного корма. Каждые три месяца исследовали эстральную функцию, мышечную силу, утомляемость, двигательную активность мышей, а также измеряли температуру тела. Всех животных вскрывали. Обнаруженные опухоли исследовали гистологически. Было установлено, что длительное введение мелатонина самкам мышей СВА замедляло у них возрастные изменения эстральной функции и не оказывало сколько-нибудь неблагоприятного влияния на их физическую активность. В ходе эксперимента было установлено, что у мышей контрольной группы температура тела не падала, а на 9-м месяце опыта была достоверно выше по сравнению с 6-м месяцем. У мышей, получавших мелатонин, напротив, температура тела в ходе всего эксперимента достоверно снижалась ($p < 0.001$). Сходная тенденция отмечена также при измерении средней температуры отдельных фаз эстрального

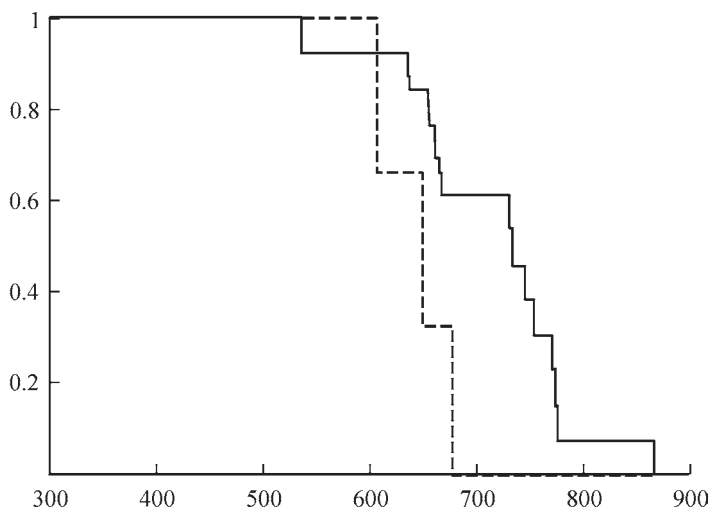


Рис. 15.10. Влияние мелатонина на продолжительность жизни самок мышей СВА с фатальными опухолями.

По оси абсцисс — возраст, сут.; по оси ординат — доля выживших мышей. Штриховая линия — контроль; сплошная линия — мелатонин.

цикла. Однако различий между значениями температуры отдельных фаз цикла практически не было. Только у мышей подопытной группы на 3-м месяце опыта температура во время эструса была достоверно выше, чем во время метаэструса и проэструса ($p < 0.05$).

Данные о влиянии мелатонина на продолжительность жизни мышей представлены на рис. 15.10. Можно видеть, что динамика выживаемости не различалась в обеих группах до возраста 22 месяца, после чего наблюдалось отчетливое уменьшение смертности под влиянием мелатонина. Если к двухлетнему возрасту не осталось в живых ни одной контрольной мыши, то мышей, получавших мелатонин, было 9. Таким образом, кривая выживаемости мышей, получавших мелатонин, была смещена вправо по сравнению с кривой выживаемости контрольных мышей. Средняя продолжительность жизни мышей в обеих группах достоверно не различалась, тогда как максимальная продолжительность жизни под воздействием мелатонина увеличилась почти на 2.5 месяца. Сведения о частоте, локализации и типе опухолей в контрольных и подопытных группах представлены в табл. 15.12.

Таким образом, применение мелатонина оказало определенное усиливающее спонтанный канцерогенез действие у самок мышей СВА. Число мышей со злокачественными опухолями в подопытной группе было достоверно (на 20 %) больше, чем в контрольной. Под влиянием мелатонина отмечено появление 4 лейкозов и 5 аденокарцином легких ($p < 0.01$), отсутствовавших в контрольной группе. Показано наличие опухолей матки в под-

Таблица 15.12

**Влияние мелатонина на продолжительность жизни
и частоту развития спонтанных опухолей у самок мышей СВА**

Параметры	Контроль	Мелатонин
Количество животных	50	50
Средняя продолжительность жизни (СПЖ), сут.	685 ± 9.2	722 ± 12.6*
СПЖ последних 10 % мышей, сут.	738 ± 1.1	793 ± 18.6*
Максимальная продолжительность жизни, сут.	740	867
Скорость популяционного старения α , 1×10^{-3} , сут. ⁻¹	30 (23; 38) ^a	19 (15; 26) ^a
Время удвоения смертности, сут.	23.1	36.5
СПЖ мышей с опухолями	678 ± 18.8	722 ± 17.7
Количество мышей с опухолями	15 (30 %)	17 (34 %)

Локализация и тип опухолей

Молочная железа:		
аденома	1	0
аденокарцинома	5 (3) ^b	4
Легкие:		
аденома	11 (10) ^b	4
аденокарцинома	0	5*
Матка:		
лейомиосаркома	0	1
Злокачественная лимфома	0	5*
Сосудистая стенка:		
гемангиома	3	3

Примечание. ^a — в скобках 95%-ный доверительный интервал; ^b — у ряда мышей развилось по 2 опухоли; * — $p < 0.05$ различия достоверны по сравнению с контролем.

опытной группе мышей. Однако под влиянием мелатонина у мышей реже развивались аденомы легких (в 2.5 раза, $p < 0.001$). Не наблюдалось существенного влияния мелатонина на развитие новообразований какой-либо иной локализации. В опытах на самках линии SHR мелатонин вводили также с питьевой водой в ночные часы в двух дозах (2 и 20 мг/л), 5 последовательных дней ежемесячно, начиная с 3-месячного возраста (Anisimov et al., 2003). Применение мелатонина сопровождалось замедлением возрастного выключения эстральной функции, небольшим снижением веса тела (в малой дозе) и увеличением средней продолжительности жизни последних 10 % мышей (табл. 15.13). Мелатонин в дозе 2 мг/л существенно тормозил развитие опухолей у мышей этой линии (в 1.9 раза по сравнению с интактным контролем). При этом наиболее выраженный эффект проявился в отношении аденокарцином молочной железы, частота которых снизилась в 4.3 раза (табл. 15.13, рис. 15.11).

Таким образом, сведения о влиянии мелатонина на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей различных линий довольно противоречивы (табл. 15.14).

Таблица 15.13

**Влияние мелатонина на продолжительность жизни
и развитие спонтанных опухолей у самок мышей SHR**

Параметры	Контроль	Мелатонин, 2 мг/л	Мелатонин, 20 мг/л
Количество мышей	50	50	50
Продолжительность жизни, сут.:			
средняя	479 ± 30	479 ± 25	495 ± 29
последних 10 %	759 ± 8	815 ± 29	845 ± 13*
максимальная	772	881	890
Скорость популяционного старения α , 1×10 ⁻³ , сут. ⁻¹	4.24 (4.04; 4.37) ^б	4.38 (4.34; 4.88) ^б	3.96 (3.94; 4.30) ^{б#}
Время удвоения смертности, сут.	163.50	158.13	175.06 [#]
Количество мышей с опухолями	21 (42 %)	11 (22 %)*	19 (38 %)
Общее количество опухолей	26	17	23
Количество злокачественных опухолей	22	11	18

Локализация и тип опухолей

Молочная железа:			
аденокарцинома	13 (26 %)	3 (6 %)	15 (12) ^а (24 %)
количество случаев метастазирования	4	1	6
средний латентный период, сут.	486 ± 14.9	549 ± 13.1**	522 ± 33.7
Лейкозы	7	6	3
Легкие:			
аденома	—	1	3
аденокарцинома	1	3	—
Матка:			
полип	2	1	—
аденокарцинома	1	—	—
Яичник:			
киста	1	3	1
гранулезоклеточная опухоль	—	—	1
Кожа:			
папиллома	1	—	—

Примечание. ^а — у 3 мышей развилось по 2 опухоли молочной железы; ^б — 95%-ные доверительные интервалы. Различие с контролем достоверно: * — $p < 0.01$ (точный метод Фишера и χ^2 метод); ** — $p < 0.01$ (критерий t Стьюдента); # — $p < 0.01$ (метод Сох).

Если не принимать во внимание опыты В. И. Романенко, в которых мелатонин вводили в очень большой дозе, то оказывается, что при введении мышам разных линий и вне зависимости от времени начала применения мелатонин увеличивал среднюю продолжительность жизни в 12 экспериментах из 20 и в 8 не оказал никакого эффекта. При разделении животных по полу оказалось, что мелатонин проявил геропротекторный эффект в 4 из 5 опытов, выполненных на самцах, тогда как у самок лишь в 8 опытах из 15 был получен положительный результат. В 8 из 14 опытов, в которых мелатонин начинали вводить в сравнительно молодом возрасте (до 6 месяцев),

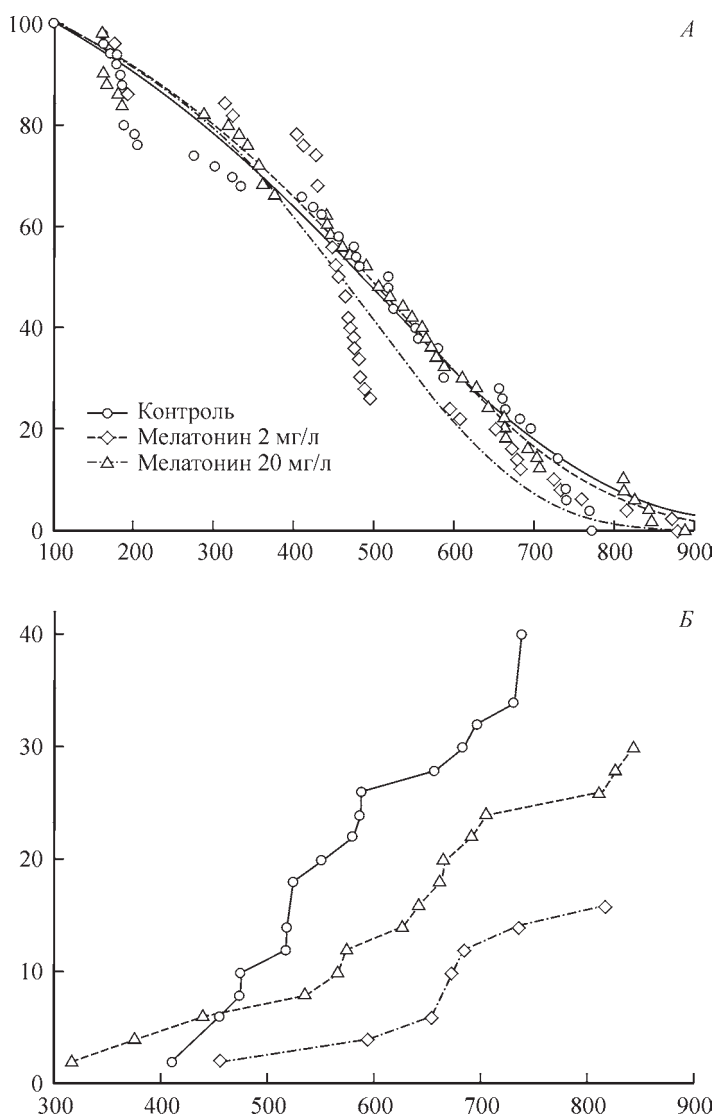


Рис. 15.11. Влияние мелатонина: *А* — на кривые выживаемости, *Б* — на динамику возникновения спонтанных опухолей у самок мышей SHR.

Обозначения те же, что и на рис. 15.1.

результат был позитивным и в 6 — эффект отсутствовал. Следует отметить, что большинство из описанных экспериментов было выполнено на небольшом числе животных, что, безусловно, снижает надежность полученных в таких опытах результатов. Следует отметить, что в 4 сериях опытов, в которых было достаточное количество животных (50 в каждой группе), три дали положительный результат, т. е. мелатонин оказал геропротекторный эффект.

Таблица 15.14

**Сведения о влиянии мелатонина на продолжительность жизни
и развитие спонтанных опухолей у мышей различных линий**

Линия	Пол	Количество мышей К/М	Возраст начала введения, мес.	Доза и режим введения мелатонина	Влияние мелатонина на		Авторы
					СПЖ	частоту спон- танных опухо- лей	
Balb/c	Самки	26/12	15	10 мг/л с питьем ночью	+18 %	Н. Д.	Pierpaoli, Re- gelson, 1994
Balb/c	Самцы	50/50	18	То же	↑	Н. Д.	Mocchegiani et al., 1998
C57BL/6	Оба пола	25/45	1.5	2.5 мг/мышь п. к. 2 р. в нед. ×5 мес.	–13 %	↑	Романенко, 1983
C57BL/6	То же	29/57	1.5	То же	–21 %	↑	То же
CC57Br	» »	26/57	1.5	» »	–12 %	↑	» »
C57BL/6J	Самцы	10/10	19	10 мг/л с питьем ночью	+20 %	Н. Д.	Pierpaoli, Ma- estroni, 1987
C57BL/6	»	20/15	19	То же	+17 %	Н. Д.	То же
C57BL/6	»	1:20/20 2:7/13 3:38/30	18	11 ppm (68 мкг/кг) с кормом	=	1 : =; 2 : ↑; 3 : =	Lipman et al., 1998
CBA	Самки	50/50	6	20 мг/л с питьем ночью	+5 %	↑	Anisimov et al., 2001
C3H	Самцы	20/20	1	2.5 мг/кг с питьем	+20 %	Н. Д.	Oxenkrug et al., 2001
	Самки	20/20	8	ночью			
C3H/He	»	14/15	12	10 мг/л с питьем ночью	=	↑	Pierpaoli et al., 1991
C3H/Jax	»	16/39	3 нед.	25—50 мкг/ мышь с питьем ночью	Н. Д.	↓	Subramanian, Kothari, 1991
HER-2/ neu	»	30/27/ 22	2	20 мг/л с питьем ночью; M1 — курсами; M2 — постоянно	M1 : = M2 : —13 %	M1 : =; M2 : ↓	Anisimov et al., 2002
NOD	»	25/30	1	4 мг/кг п. к. в 16.30 ч, с 4 по 38 нед.	↑	Н. Д.	Conti, Maestro- ni, 1998
NOD	»	29/17	1	10 мг/л с питьем ночью с 4 по 38 нед.	+17 %	Н. Д.	То же
NZB	»	10/10	4	10 мг/л с питьем ночью	↑	Н. Д.	Pierpaoli et al., 1991

Таблица 15.14 (продолжение)

Линия	Пол	Количество мышей К/М	Возраст начала введения, мес.	Доза и режим введения мелатонина	Влияние мелатонина на		Авторы
					СПЖ	частоту спонтанных опухолей	
NZB/W	Самки	15/15/15	8	2—3.5 мг/кг в 8—10 ч (M1) или в 17—19 ч (M2) ×9 мес.	↑	Н. Д.	Lenz et al., 1995
SAMP-1	»	20/20	3	20 мг/л с питьем ночью	=	=	Розенфельд, 2002
SAMP-1	»	10/12	3	То же	-11 %	=	То же
SHR	»	50/50/50	3	2 или 20 мг/л с питьем ночью	M1 =; M2 : +3 мес. МПЖ	M1: ↓ в 1.9 раз; M2: =	Anisimov et al., 2003

Примечание. К — контроль; М — введение мелатонина; МПЖ — максимальная продолжительность жизни; СПЖ — средняя продолжительность жизни; Н. Д. — нет данных; = — отсутствие эффекта; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение.

15.12.2. Опыты на крысах

В опытах на самцах крыс линии CD мелатонин давали с питьевой водой (4 мг/л) без ограничения времени введения в течение 16 месяцев, начиная с 11—13-месячного возраста (Oakin-Bendahan et al., 1995). Дополнительные группы животных получали также с питьевой водой антагонист мелатонина М-(1,4-динигрофенил)-5-метокситриптами (ML-23) в дозе 0.4 мг/л или их комбинацию в тех же дозах. До конца срока наблюдения, когда крысам было 26—29 месяцев, дожили 7 из 16 (44 %) контрольных крыс, 13 из 15 (87 %) крыс, получавших мелатонин, 6 из 10 животных, которым вводили препарат ML-23, и 8 из 10 крыс, которым вводили одновременно мелатонин и его антагонист. У 5 из 7 крыс контрольной группы на вскрытии была выявлена пневмония, тогда как при введении мелатонина явных случаев пневмонии выявлено не было. Средний вес животных в конце эксперимента был одинаков во всех четырех группах. Интересно, что концентрация тестостерона в сыворотке крови крыс, получавших мелатонин, была в 2.8 раза выше, чем в контрольной группе. У крыс, которым вводили один ML-23 или антагонист в комбинации с мелатонином, уровень тестостерона был одинаков, не отличаясь статистически как от контрольного значения, так и от его уровня в группе, получавшей один мелатонин. Связывание ¹²⁵I-мелатонина в стволе мозга и гипоталамусе крыс под влиянием экзогенного ме-

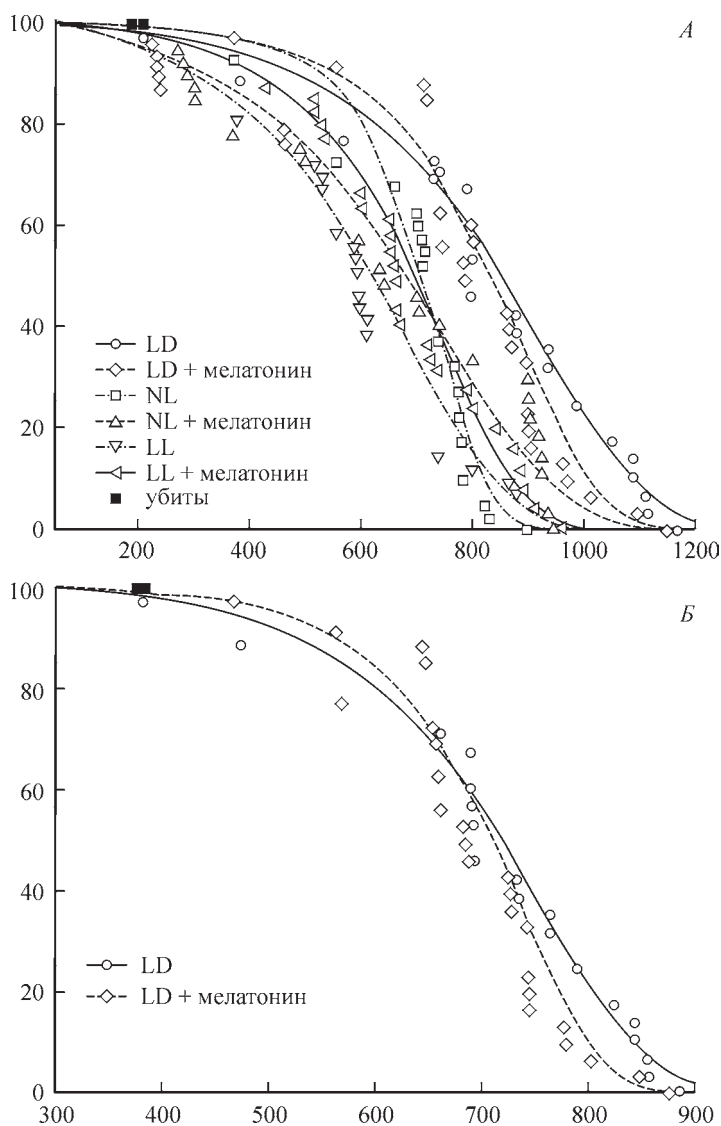


Рис. 15.12. Влияние мелатонина на выживаемость самок крыс, содержащихся при разных режимах освещения.

По оси абсцисс — возраст, сут.; по оси ординат — количество крыс, %.

латонина существенно увеличивалось, тогда как длительное введение его антагониста также увеличивало этот показатель. Авторы полагают, что парадоксальный результат применения антагониста мелатонина обусловлен тем обстоятельством, что в условиях хронической блокады рецепторов мелатонина его антагонистом ML-23 развивается гиперчувствительность ре-

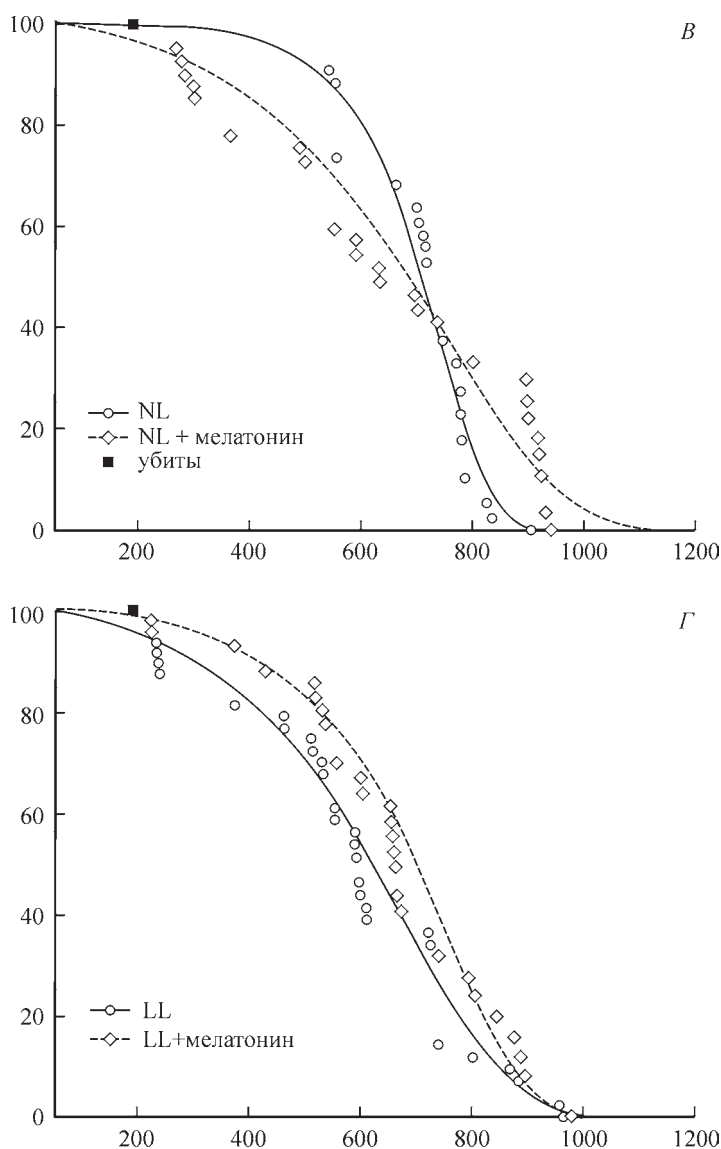


Рис. 15.12 (продолжение).

цепторов. Оценивая в целом результаты этого опыта, следует отметить его два основных недостатка: малое число животных в группах и завершение наблюдения до естественной гибели животных.

В опытах S. Meredith и соавт. (2000) кормящим потомство крысам линии Holtzman давали с питьевой водой мелатонин (10 г/мл) либо в ночные часы, либо постоянно, начиная с 1-го дня после родов. Контрольным жи-

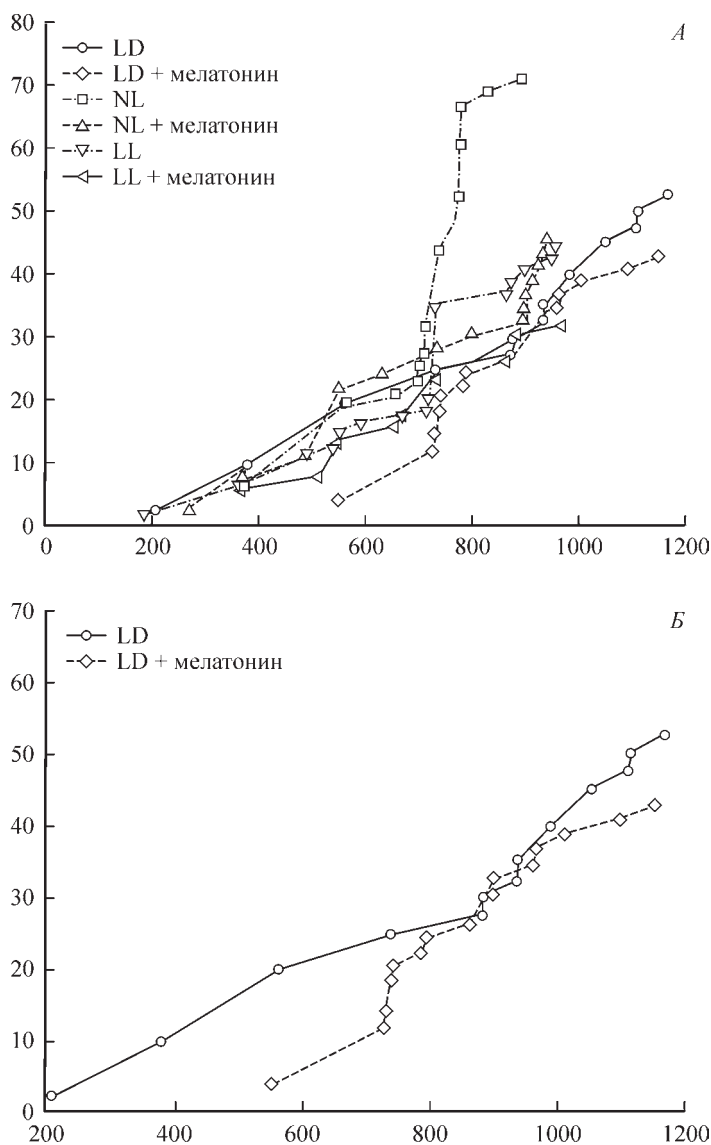


Рис. 15.13. Влияние мелатонина на развитие спонтанных опухолей у самок крыс, содержащихся при разных режимах освещения.

По оси абсцисс — возраст, сут.; по оси ординат — количество крыс с опухолями, %.

вотным давали просто воду. На 21-й день потомство отсаживали и продолжали давать ему мелатонин постоянно или только в ночное время в течение всей жизни. Вес тела крыс, получавших мелатонин круглосуточно, в возрасте 24 и 28 месяцев, был меньшим, чем в двух других группах. При циклическом назначении мелатонина число крыс в возрасте от 180 до 380 дней,

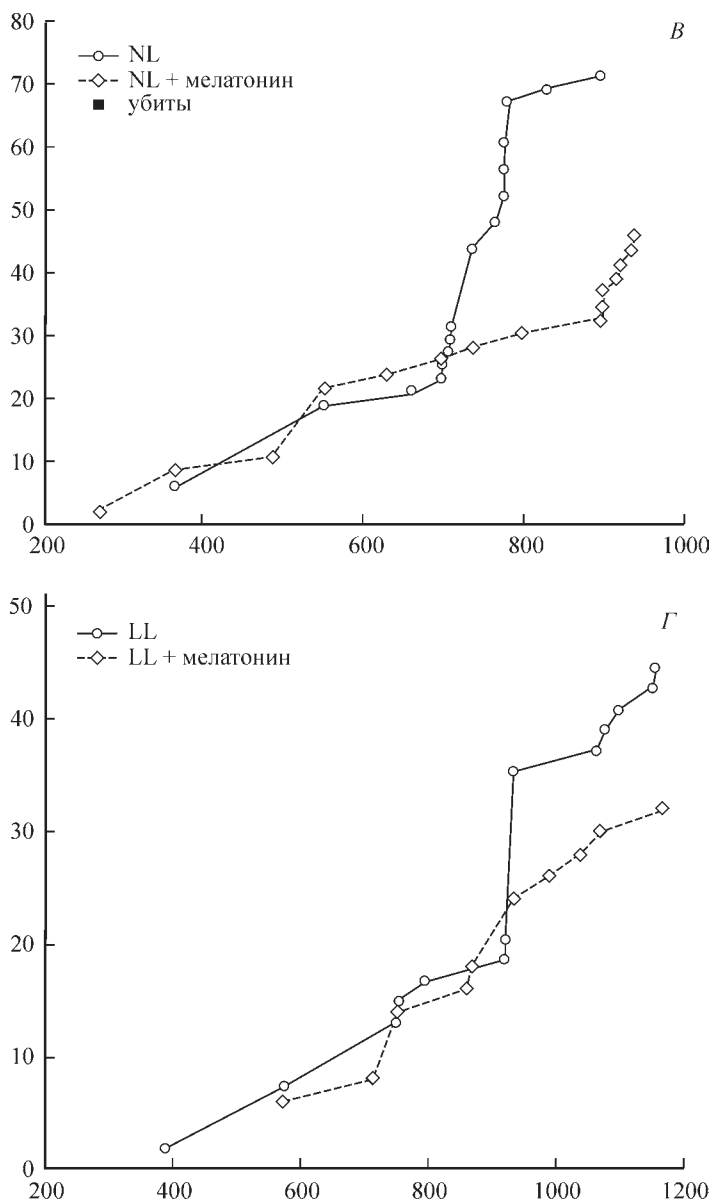


Рис. 15.13 (продолжение).

имевших эстральные циклы ненормальной длительности, было достоверно меньшим, чем в группах, получавших воду или мелатонин круглосуточно. Применение мелатонина не влияло на число примордиальных фолликулов в яичниках крыс. Авторы делают вывод о том, что введение мелатонина в ночное время замедляет старение репродуктивной системы крыс. К сожалению

нию, данных о влиянии мелатонина на другие параметры репродуктивной функции в работе не приводится.

В опытах И. А. Виноградовой и соавт. (2007) мелатонин вводили с питьевой водой в ночные часы (10 мг/л) самцам и самкам крыс, содержавшимся в условиях стандартного светового режима (12 ч свет : 12 ч темнота) (LD), естественного светового режима Северо-Запада России (Петрозаводск) (NL) или постоянного освещения (LL). Было установлено, что в условиях естественного режима освещения и постоянного освещения у животных наблюдалось ускоренное старение и уменьшение средней и максимальной продолжительности жизни. У животных наблюдалось преждевременное выключение эстральной функции и увеличивалась частота развития новообразований. Применение мелатонина оказывало нормализующее влияние на многие гормонально-метаболические показатели и предупреждало развитие возрастной патологии, включая опухоли (рис. 15.12 и 15.13).

15.12.3. Опыты на *Drosophila melanogaster*

Нами было изучено влияние мелатонина на продолжительность жизни плодовых мушек (Anisimov et al., 1997). В работе использована линия ВЭС *Drosophila melanogaster*, селектированная на высокий уровень эмбриональной смертности из природной популяции Лерик и прошедшая около 300 поколений строгого инбридинга. Линию ВЭС также характеризует уникальная динамика эмбриональной смертности, заключающаяся в возрастании частоты ранних эмбриональных деталей от 65 % в 1-е сутки яйцекладки до 95 % на 4-е сутки. Одной из возможных причин такой динамики может быть быстрое старение самок, связь которого с процессами перекисного окисления липидов широко обсуждается в литературе. Мелатонин разводили в 0.01 % этаноле и добавляли в среду в концентрации 100 мкг/мл, воздействуя на личинок 2—3 возраста, что, по мнению Л. К. Обуховой и соавт. (Obukhova et al., 1979), наиболее эффективно сказывается на продолжительности жизни взрослых особей. Продукты перекисного окисления липидов определяли у мух в возрасте 11 суток. Как можно судить по данным, представленным в табл. 15.15, у контрольных мух средняя продолжительность жизни самцов была на 14.6 % меньше, чем у самок ($p < 0.05$), тогда как медиана и скорость старения, рассчитанная как параметр α в уравнении Гомперца, между полами достоверно не различались. В группе мух, которым вводили мелатонин, ни один из указанных параметров не отличался от контроля и не различался по полу. Однако показатели максимальной продолжительности жизни мух обоего пола под влиянием мелатонина несколько уменьшились по сравнению с контролем.

Изучение параметров перекисного окисления липидов у мух различных групп показало, что у контрольных особей имеет место существенный половой диморфизм, а именно у самцов содержание конъюгированных гидроперекисей и кетодиенов в тканях было существенно меньшим, чем у самок

Таблица 15.15

Влияние мелатонина на продолжительность жизни *D. melanogaster*

Группа	Пол	Количество мух	Продолжительность жизни, сут.		Популяционная скорость старения, α , сут. ⁻¹	MRDT ^a (ln2/ α)
			средняя	максимальная		
Контроль	Самки	199	24.7 ± 1.21	80	7.0 ± 1.29	3.7
	Самцы	189	28.3 ± 1.24*	82	6.5 ± 1.29	4.3
Мелатонин	Самки	206	23.7 ± 1.19	75	6.2 ± 1.56	4.3
	Самцы	190	26.4 ± 1.24	75	9.0 ± 1.18	3.9

Примечание. ^a — MRDT (mortality rate doubling time) — среднее время удвоения смертности; * — различие с показателем для самок достоверно, $p < 0.05$.

(на 40 и 49 % соответственно), что обратно коррелирует с большей продолжительностью жизни самцов. Применение мелатонина привело к достоверному уменьшению содержания продуктов перекисного окисления липидов у самок по сравнению с контролем и нивелировало половые различия в группе.

В опытах Д. М. Измайлова и Л. К. Обуховой (Izmaylov, Obukhova, 1999) исследовалось влияние мелатонина на продолжительность жизни плодовых мушек дикой линии Canton-S. Мелатонин давали только на стадии развития мушек в концентрации 0.08 % от массы питательной среды. Было проведено 5 серий опытов, в которых изменения средней продолжительности жизни самцов дрозофил варьировали от -10.0 до +18.5 %, а у самок — от +2.3 до +12.1 %.

15.13.4. Опыты на червях

В. В. Бакаев и соавт. (Bakaev et al., 1997) исследовали воздействие мелатонина в разных дозах на продолжительность жизни нематод *Caenorhabditis elegans*. Трех 3—5-дневных взрослых нематод *C. elegans* (Bristol, N2) содержали в течение 4 ч в питательной среде, содержавшей *E. coli* без добавления мелатонина, а затем новорожденных личинок пересаживали в лунки, содержавшие мелатонин в разных разведениях. Животных пересаживали ежедневно в свежий раствор и содержали по одному в лунке. Все исследования проводили при постоянной температуре +21 °C и в условиях темноты.

Как можно судить по данным, представленным в табл. 15.16, ни в одном из использованных разведений мелатонин не увеличивал продолжительность жизни нематод. Более того, в концентрациях от 1 : 10⁶ до 1 : 10¹⁰ мелатонин достоверно уменьшал продолжительность жизни животных.

Другие результаты получены в опытах на плоских червях *Paramecium tetraurelia* (Thomas, Smith-Sonnebom, 1997). В этих опытах мелатонин до-

Таблица 15.16

**Влияния мелатонина на продолжительность жизни
нематод *C. elegans***

Концентрация мелатонина	Коли- чество нематод	Продолжительность жизни, сут.	
		средняя	максимальная
Контроль	12	23.7 ± 1.8	32
1 : 10 ⁴	12	18.0 ± 2.3	31
1 : 10 ⁵	12	22.5 ± 2.2	32
1 : 10 ⁶	12	16.3 ± 2.0* (–31.2 %)	27
1 : 10 ⁷	12	15.6 ± 2.4* (–34.2 %)	31
1 : 10 ⁸	12	10.5 ± 0.9* (–55.7 %)	14
1 : 10 ⁹	12	11.3 ± 1.6* (–52.3 %)	21
1 : 10 ¹⁰	12	12.7 ± 1.3* (–46.4 %)	22

Примечание. * — различие с контролем достоверно, $p < 0.05$.

бавляли в питательную среду в дозе 10 мг/л, инкубировали 23 ч в полной темноте и оценивали показатели продолжительности жизни планарий. Средняя продолжительность жизни 64 клеточных линий составила в контроле 45.6 ± 1.22 дня, тогда как при добавлении мелатонина она увеличилась на 22.8 % и составила 56.0 ± 1.63 дня ($p < 0.01$). Максимальная продолжительность жизни отдельных планарий достигала 67 дней в контроле и 81 день (+20.9 %) при введении мелатонина. Следует отметить, что при увеличении дозы мелатонина в питательной среде продолжительность жизни планарий уменьшалась пропорционально дозе мелатонина. Кроме того, продолжительность жизни колоний делящихся планарий под влиянием мелатонина увеличивалась всего на 6 % по сравнению с контролем ($p < 0.05$). Авторы полагают, что увеличение продолжительности жизни аэробных одноклеточных планарий под влиянием мелатонина обусловлено его способностью связывать свободные радикалы в клетках.

15.12.5. Влияние мелатонина на развитие новообразований

Известно, что мелатонин обладает антиканцерогенными и противоопухолевыми свойствами. Поэтому снижение его уровня в организме увеличивает риск возникновения рака (Bartsch et al., 2001; Anisimov et al., 2006). Применение мелатонина оказывает угнетающее влияние на развитие опухолей у животных высокоракковых линий, или развитие которых вызвано введением онкогена или канцерогенных веществ (табл. 15.17).

Можно видеть, что мелатонин тормозит развитие не только новообразований молочной железы, вызываемых как вирусом рака молочной железы

Таблица 15.17

Влияние мелатонина на индуцируемый канцерогенез у лабораторных животных

Вид	Основная локализация опухолей	Канцерогенный агент	Эффект	Авторы
Мышь	Молочная железа	MMTV	↓	Subramanian, Kothari, 1991
		ras (MMTV-LTR)	↓	Mediavilla et al., 1977
		HER-2/neu	↓	Baturin et al., 2001
	Шейка матки и влагалище	ДМБА	↓	Musatov et al., 2000
	Кожа	Бензо(а)пирен	↓	Веснушкин и др., 2007
		Бензо(а)пирен + кро- тоновое масло	↓	Kumar, Das, 2000
Крысы	Подкожная клет- чатка	Бензо(а)пирен	↓	Vesnushkin et al., 2006
	Легкие	Уретан	↓	Weisburger et al., 2003
			↓	Веснушкин и др., 2006
	Молочная железа	ДМБА	↓	Kothari, 1997
		НММ	↓	Musatov et al., 1998
		γ-облучение + ДМБА	↓	Mockova et al., 2000
	Эндометрий	Спонтанные	↓	Bartsch, Bartsch, 1999
	Толстая кишка	Азоксиметан	↓	Weisburger et al., 2003
		ДМГ	↓	Anisimov et al., 1997

Примечание. ДМБА — 7,12-диметилбенз(а)антрацен; MMTV — вирус рака молочной железы мышей; НММ — N-нитрозометилмочевина; ДМГ — 1,2-диметилгидразин; НММ — N-нитрозометилмочевина.

или онкогенами у трансгенных животных, так и индуцируемых ДМГ карцином толстой кишки (Anisimov et al., 1997a; Anisimov, 2001), или плоскоклеточных раков шейки матки и влагалища, индуцируемых ДМБА у мышей (Anisimov et al., 2000). Было показано, что применение мелатонина тормозит также развитие спонтанных аденокарцином эндометрия у крыс линии BDII/Han (Deerberg et al., 1997).

15.12.6. Механизмы геропротекторного действия мелатонина

В табл. 15.18 суммированы основные данные о физиологических свойствах мелатонина, которые могут быть вовлечены в реализацию его геропротекторного эффекта и способности предупреждать развитие некоторых типов опухолей.

Было изучено влияние мелатонина на экспрессию генов в головном мозге старых (26.5 месяца) мышей CB6F1 (Perreau et al., 2007; Sharman et al., 2007). Мелатонин вводили с кормом в дозе 40 ppm мышам в течение

Таблица 15.18

**Основные механизмы геропротекторного
и антиканцерогенного действия мелатонина
(Reiter, 1995; Reiter et al., 2002; Bartsch et al., 2001; Anisimov, 2001)**

Параметр	Эффект
Уровень гонадотропинов (ФСГ и ЛГ)	↓
Уровень пролактина	↓
Уровень гормона роста и IGF-I	↓
Уровень инсулина	↓
Уровень эстрогенов	↓
Экспрессия рецепторов к эстрогенам	↓
Мутагенный эффект химических канцерогенов и радиации	↓
Кластогенный эффект химических канцерогенов	↓
Образование аддуктов ДНК с канцерогенами	↓
Пролиферативная активность	↓
Апоптоз в головном мозге	↓
Апоптоз в опухолях	↑
Ангиогенез (VEGF, фактор роста эндотелия сосудов)	↓
Генерация активных форм кислорода	↓
Активность антиокислительных защитных систем	↑
Иммунный надзор	↑
Экспрессия генов иммуномодулирующих цитокинов	↑
Экспрессия генов MHL-II и III	↑
Экспрессия онкогенов <i>HER-2/neu</i> и <i>ras</i>	↓
Экспрессия <i>Bcl-3</i>	↓

2.1 месяца перед исследованием. Сравнивали профиль транскриптома старых мышей, получавших мелатонин, с профилем контрольных мышей такого же возраста и мышей в возрасте 4.5 месяца. Было установлено, что введение мелатонина способствовало проявлению профиля экспрессии генов, свойственного более молодым животным. Наиболее ярко это проявлялось в отношении генов, участвующих в регуляции воспаления и иммунной системы.

Есть основания полагать, что основную роль в геропротекторном действии мелатонина играют его нормализующее влияние на циркадианные ритмы, а также свойства антиоксиданта, влияние на апоптоз и пролиферативную активность тканей, а также иммуномодулирующий эффект. Подробно этот вопрос рассмотрен в ряде недавних работ (Reiter et al., 2002; Anisimov, 2003; Anisimov et al., 2006).

15.13. ПЕПТИДНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ФУНКЦИИ ЭПИФИЗА

15.13.1. Геропротекторный эффект пептидных биорегуляторов

В серии наших исследований было установлено, что длительное введение пептидного препарата эпифиза эпиталамина увеличивает продолжительность жизни самок крыс (Dilman et al., 1979), двух линий мышей — C3H/Sn и SHR (Anisimov et al., 1982, 1989), а также плодовых мух *D. melanogaster* (Anisimov et al., 1997). Крысам и мышам эпиталамин в дозе 0.5 мг вводили подкожно начиная с 3.5-месячного возраста, курсами по 5 раз в неделю до естественной смерти. Контрольные животные получали по такой же схеме физраствор. Дрозофил обрабатывали эпиталамином на стадии личинок, добавляя его в питательную среду в концентрации 0.01 %. Исследовали взрослых мушек, содержащихся уже без эпиталамина.

Применение эпиталамина увеличивало среднюю продолжительность жизни всех исследованных животных. Время достижения 90%-ной смертности и максимальная продолжительность жизни возрастали у дрозофил, крыс и мышей C3H/Sn, но не SHR. Скорость старения, рассчитываемая как параметр α уравнения Гомпертца, снижалась на 52 % у дрозофил и крыс и на 27 % у мышей C3H/Sn и не менялась у мышей SHR. Соответственно увеличивалось или не менялось время удвоения интенсивности смертности (табл. 15.19, рис. 15.14).

У мышей C3H/Sn и SHR эпиталамин достоверно снижал частоту развития опухолей (табл. 15.20). Еще более выраженным было снижение общего числа опухолей и соответственно среднего числа в расчете на животное. Важно отметить, что продолжительность жизни животных без опухолей возрастала на 41 % у мышей C3H/Sn и на 26 % у мышей SHR, что свидетельствует о непосредственно геропротекторном действии эпиталамина.

При введении эпиталамина с 15-месячного возраста, когда обычно начинаются возрастные нарушения репродуктивной функции, наблюдалось снижение частоты развития новообразований (с 43 до 28 %) и некоторое увеличение (на 11 %) средней продолжительности жизни. Максимальная продолжительность жизни животных увеличилась почти на 3 месяца. Заслуживает внимания тот факт, что 23 % крыс, которым вводили эпиталамин, жили дольше, чем прожившая максимальный срок крыса из контрольной группы (Анисимов, Хавинсон, 1991).

Влияние сконструированного на основании аминокислотного анализа эпиталамина пептида эпиталона (Ala-Glu-Asp-Gly) на скорость старения и продолжительность жизни плодовых мушек *D. melanogaster* исследовалось на дикой линии Canton S и инбредной линии ВЭС, селектированной на высокий уровень эмбриональной смертности, а также на серии высокоинбредных линий, селектируемых на низкую половую активность самцов. Тетрапептид добавляли в питательную среду для личинок в концентрации 0.00001 %. Эта доза в 1000 раз меньше по сравнению с использован-

Таблица 15.19

Влияние эпиталамина на продолжительность жизни лабораторных животных

Воздействие	Количество животных	Средняя продолжительность жизни, сут.	Продолжительность жизни, сут.			Популяционная скорость старения, $\alpha \times 10^3$, сут. ⁻¹	MRDT, $\ln 2/\alpha$
			средняя	последних 10 %	максимальная		
<i>Drosophila melanogaster</i>							
Контроль	199	25 ± 1.21	23	54	80	70 ± 12.9	3.7
Эпиталамин	207	29 ± 1.19**	29	60	91	33 ± 3.3**	4.9
Δ, %		+16	+21	+11	+14	-52	+32
Мыши SHR							
Контроль	31	564 ± 22.3	558	750	843	6.8 ± 0.36	5.7
Эпиталамин	32	627 ± 20.9*	634	750	827	6.9 ± 0.18	5.7
Δ, %		+11	+14	0	-2	+2+2	0
Мыши C3H/Sn							
Контроль	21	487 ± 29.4	511	691	776	7.0 ± 1.50	5.7
Эпиталамин	32	640 ± 33.1**	679	757	885	5.1 ± 1.28	6.0
Δ, %		+31	+32	+20	+14	-27	+5
Крысы ЛИО							
Контроль	75	681 ± 14.5	705	835	1054	681 ± 14.5	5.5
Эпиталамин	33	852 ± 33.8***	837	1050	1112	3.8 ± 0.77	6.3
Δ, %		+25	+24	+27	+6	-52	+15

Примечание: MRDT — время удвоения интенсивности смертности. Различие с контролем достоверно: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$.

Таблица 15.20

Влияние эпиталамина на развитие спонтанных опухолей у самок мышей

Линия мышей	Воздействие	Количество мышей	Количество мышей с опухолями	Количество опухолей	Аденокарцинома молочной железы	
					число мышей	число опухолей
C3H/Sn	Контроль	21	14	20	11 (52.4 %)	15
	Эпиталамин	22	7	8	4* (18.2 %)	4
SHR	Контроль	31	17	27	13 (41.9 %)	19
	Эпиталамин	32	12	14	5* (15.6 %)	6

Примечание. * — различие с контролем достоверно, $p < 0.01$.

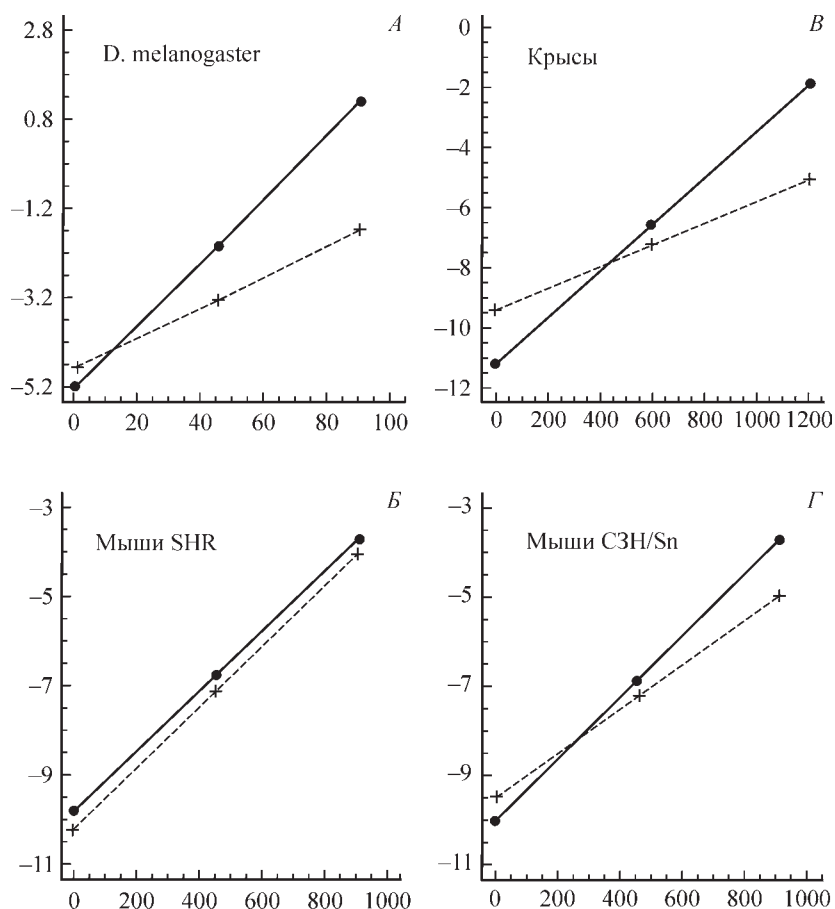


Рис. 15.14. Влияние эпиталамина на смертность самок плодовых мух, мышей и крыс (Anisimov, 1998).

По оси абсцисс — возраст, сут.; по оси ординат — $\ln$ интенсивности смертности. Сплошная линия — контроль; штриховая линия — введение эпиталамина. А — *D. melanogaster*, Б — мыши SHR, В — крысы, Г — мыши СЗН/Sn.

ной дозой эпиталамина. Даже в такой концентрации эпиталон увеличивал среднюю продолжительность жизни на 25—40 % в зависимости от линии и пола. Сравнение этих данных с результатами, полученными при использовании эпиталамина, позволяет предполагать, что эпиталон является более эффективным геропротектором. Так, увеличение СПЖ у самок линии ВЭС составляет соответственно 26 % для тетрапептида и 17 % для эпиталамина, а изменение времени удвоения смертности 70 и 32 % соответственно. При этом следует учитывать, что использованная доза тетрапептида была в 1000 раз меньше дозы эпиталамина (табл. 15.21) (Khavinson, 2002).

Таблица 15.21

Влияние эпیتالона на продолжительность жизни *D. melanogaster*

Воздействие	Концентрация эпیتالона, 10^{-6} %	Продолжительность жизни (изменение, %)	
		самцы	самки
Контроль	0	35.4 ± 1.31	32.1 ± 1.07
Эпیتالон	0.001	$41.3 \pm 1.40 (+16.6)^*$	$34.4 \pm 0.98 (+7.1)$
Контроль	0	32.6 ± 1.14	31.2 ± 0.91
Эпیتالон	0.01	$36.5 \pm 1.09 (+12.0)^*$	$35.4 \pm 1.07 (+13.4)^*$
Контроль	0	31.4 ± 1.35	31.4 ± 1.10
Эпیتالон	0.1	$34.9 \pm 1.18 (+10.8)^*$	$35.1 \pm 1.23 (+11.8)^*$
Контроль	0	30.0 ± 1.38	32.4 ± 1.17
Эпیتالон	1.0	$33.8 \pm 1.28 (+12.8)^*$	$33.4 \pm 1.23 (+3.2)$
Контроль	0	33.9 ± 1.14	36.9 ± 1.40
Эпیتالон	5.0	$37.7 \pm 1.16 (+11.3)^*$	$38.0 \pm 1.56 (+3.2)$

Примечание. * — отличие от контроля достоверно, $p < 0.05$.

Дрозофилам линии Canton эпیتالон добавляли в среду развития личинок в различных концентрациях. Определялась продолжительность жизни взрослых дрозофил, содержащихся без эпیتالона. Установлено, что диапазон концентраций пептида, при которых наблюдается увеличение продолжительности жизни самцов, беспрецедентно широк — от 0.001×10^{-6} до 5.0×10^{-6} % (различие в 5000 раз). При этом наименьшая концентрация столь же эффективна, сколь и наибольшая (увеличение СПЖ в среднем на 13 %). В опытах на самках пептид проявил достоверную геропротекторную активность в концентрациях от 0.01×10^{-6} до 0.1×10^{-6} %, увеличивая СПЖ на 13.4 и 11.8 % соответственно. Следует отметить, что эпیتالон добавлялся только на личиночной стадии, а продолжительность жизни увеличивалась у взрослых дрозофил. Между этими стадиями у дрозофил происходит полный метаморфоз, сопровождающийся лизисом тканей личинок и куколок и построением взрослого организма из немногочисленных клеток имгинальных дисков. Влияние, оказанное на личинок, может быть передано на взрослый организм только через генетический аппарат этих клеток. Следовательно, эпیتالон воздействует на генетический аппарат личинок таким образом, что это увеличивает продолжительность жизни взрослых насекомых (Khavinson, 2002).

Действие синтетических пептидов вилонина и эпیتالона на продолжительность жизни и корреляты биологического возраста у самок мышей СВА были изучены параллельно в сравнении с действием мелатонина (Anisimov et al., 2001a, 2001b). Подопытным животным с шестимесячного возраста в течение всей последующей жизни курсами по 5 дней подряд ежемесячно делали подкожные инъекции вилонина или эпیتالона в разовой дозе 0.1 мкг на животное. Животные контрольной группы по такой же схеме получали

Таблица 15.22

**Продолжительность жизни и развитие опухолей у мышей СВА,
получавших пептидные биорегуляторы или мелатонин**

Показатель	Контроль	Вилон	Эпиталон	Мелатонин
Количество мышей в группе	50	50	50	50
Продолжительность жизни, сутки:				
средняя	685 ± 9.2	694 ± 12.5	721 ± 11.1*	722 ± 12.6*
последних 10 %	737 ± 1.1	761 ± 7.7*	842 ± 58.5*	793 ± 18.6*
максимальная	740	792	1053	867
Количество мышей с опухолями	15 (30 %)	10 (20 %)	9 (18 %)	17 (34 %)
Количество мышей со злокачественными опухолями	3 (6 %)	4 (8 %)	7 (14 %)	13 (26 %)
Общее число опухолей	20	11	11	22

Локализация, тип и число опухолей

Молочная железа:				
аденома	1	0	0	0
аденокарцинома	5 (3 [#])	1	5	4
Легкие:				
аденома	11 (10 ^{##})	5*	2**	4**
аденокарцинома	0	1	1	5*
Матка:				
лейомиосаркома	0	0	1	1
Кровотворная система:				
лимфома	0	2	2	5*
Сосудистая стенка:				
гемангиома	3	1	0	3
Кожа:				
папиллома	0	1	0	0

Примечание. [#] — у двух мышей развилось по 2 опухоли этой локализации; ^{##} — у одной мыши развилось 2 аденомы легкого. Различие с контролем достоверно: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$.

инъекции 0.1 мл 0.9 % изотонического раствора NaCl. Дополнительной группе животных по той же схеме вводили с питьевой водой мелатонин (20 мг/л). За животными наблюдали до их естественной гибели.

Все три препарата увеличивали продолжительность жизни мышей (табл. 15.22). Все препараты снижали температуру тела, не влияли на динамику массы тела и потребление корма, но снижали локомоторную и двигательную активность животных, оцениваемую по пересечению квадратов в открытом поле (эпиталон > мелатонин > вилон). Применение вилонна повышало физическую активность (определяемую по грумингу) и выносливость (по способности висеть на натянутой струне), тогда как эпиталон и мелатонин не влияли на эти параметры. Вилон не оказывал влияния на возрастные изменения эстральной функции и свободнорадикальные процессы, тогда как мелатонин и особенно эпиталон замедляли старение репродуктивной системы и угнетали свободнорадикальные процессы в тканях мышей. Эпи-

Таблица 15.23

Сравнение эффектов вилона, эпیتالона и мелатонина*

Показатель	Вилон	Эпیتالон	Мелатонин
Масса тела	+	+	++
Поглощение корма	0	0	0
Двигательная активность	—	—	—
Физическая сила и выносливость	+	0	0
Длительность эстрального цикла	0	—	—
Число коротких эстральных циклов	0	+	+
Температура тела	—	—	—
Продолжительность жизни:			
средняя	0	+	+
последних 10 %	+	++	+
максимальная	+	+++	+
Частота опухолей	—	—	+ ^a
Антиоксидантный эффект	0	+	+
Суммарный геропротекторный эффект	+	++	+

Примечание. * — по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе; 0 — отсутствие эффекта; (+) — увеличение; (—) — снижение; ^a — злокачественные опухоли.

талон и вилон угнетали развитие спонтанных новообразований, тогда как мелатонин повышал число злокачественных опухолей (табл. 15.22 и 15.23).

В опытах И. А. Виноградовой и соавт. (2007а, 2008) эпیتالон вводили самцам и самкам крыс, содержащихся в условиях стандартного светового режима (12 ч — свет, 12 ч — темнота) (LD), естественного светового режима Северо-Запада России (Петрозаводск) (NL) или постоянного освещения (LL). Было установлено, что в условиях естественного режима освещения и постоянного освещения у животных наблюдалось ускорение старения и уменьшение средней и максимальной продолжительности жизни. У животных наблюдалось преждевременное выключение эстральной функции и увеличивалась частота развития новообразований. Применение эпیتالона оказывало нормализующее влияние на многие гормонально-метаболические показатели и предупреждало развитие возрастной патологии, включая опухоли (рис. 15.15 и 15.16).

15.13.2. Влияние пептидов, регулирующих функцию эпифиза, на развитие опухолей

Влияние эпیتالамин и эпیتالона на развитие перевиваемых, спонтанных и индуцированных различными канцерогенными агентами опухолей рассмотрено нами в ряде публикаций (Anisimov et al., 1994, 2002, 2003,

2003а). Из табл. 15.24 можно видеть, что пептидные биорегуляторы функции эпифиза оказывают угнетающее влияние на опухоли, вызываемые разными агентами, включая химические канцерогены и ионизирующую радиацию, и разных локализаций (молочная железа, нервная система, почки, толстая кишка).

15.13.3. Механизмы геропротекторного действия пептидов эпифиза

Эффекты эпитамина и эпиталона во многом совпадают с действием мелатонина. Показано, что эпиталон стимулирует секрецию мелатонина эпифизом, что позволяет предполагать возможность участия мелатонина в реализации эффектов этих препаратов. Один из возможных механизмов влияния эпиталона на продолжительность жизни был выявлен в экспериментах с мышами линий SAM, которые характеризуются ускоренным старением (Розенфельд и др., 2002). У таких мышей повышена частота хромосомных аберраций, что может быть связано с повреждением ДНК активными формами кислорода, продукция которых у мышей SAM усилена. При введении эпиталона мышам SAM частота хромосомных аберраций у них достоверно снижалась на 20—30 %, что может быть связано с активацией антиоксидантной защиты.

Влияние эпитамина на перекисное окисления липидов (ПОЛ) исследовалось на дрозофилах линии ВЭС. Эффект эпитамина сравнивался с эффектом мелатонина, который может действовать как прямой антиоксидант. Эпитамина и мелатонин добавлялись к среде содержания личинок дрозофил до концентрации 0.01 % в течение 2—3 дней. Анализ продуктов ПОЛ у взрослых дрозофил показал наличие выраженного полового диморфизма по содержанию кетонов и диеновых конъюгатов, которое у самок было выше, чем у самцов, на 49 и 40 % соответственно, что находится в обратном соотношении с продолжительностями их жизни. Действие эпитамина на дрозофил проявилось в достоверном снижении содержания кетонов и диеновых конъюгатов (в 3.4 и 2.3 раза соответственно) и ликвидации различий между полами по этим показателям. Кроме того, эпитамина значительно повышал активность каталазы у самок и самцов и активность СОД у самцов. Вероятно, эти эффекты обуславливает геропротекторную активность эпитамина. У мелатонина действие на ПОЛ было менее выраженным. Мелатонин не влиял на активность каталазы у самцов, но увеличивал ее у самок и не влиял на СОД у обоих полов (Khavinson, 2002).

Было установлено, что при введении крысам эпитамина достоверно снижал хемилюминисценцию сыворотки (в 2.8 раза) и перекисное окисление липидов, что выражалось, в частности, в выраженном снижении содержания диеновых конъюгатов (в 4.1 раза), тогда как карбонильные продукты ПОЛ, определяемые по образованию Шиффовых оснований с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), демонстрировали только тенденцию к снижению (на 14 %).

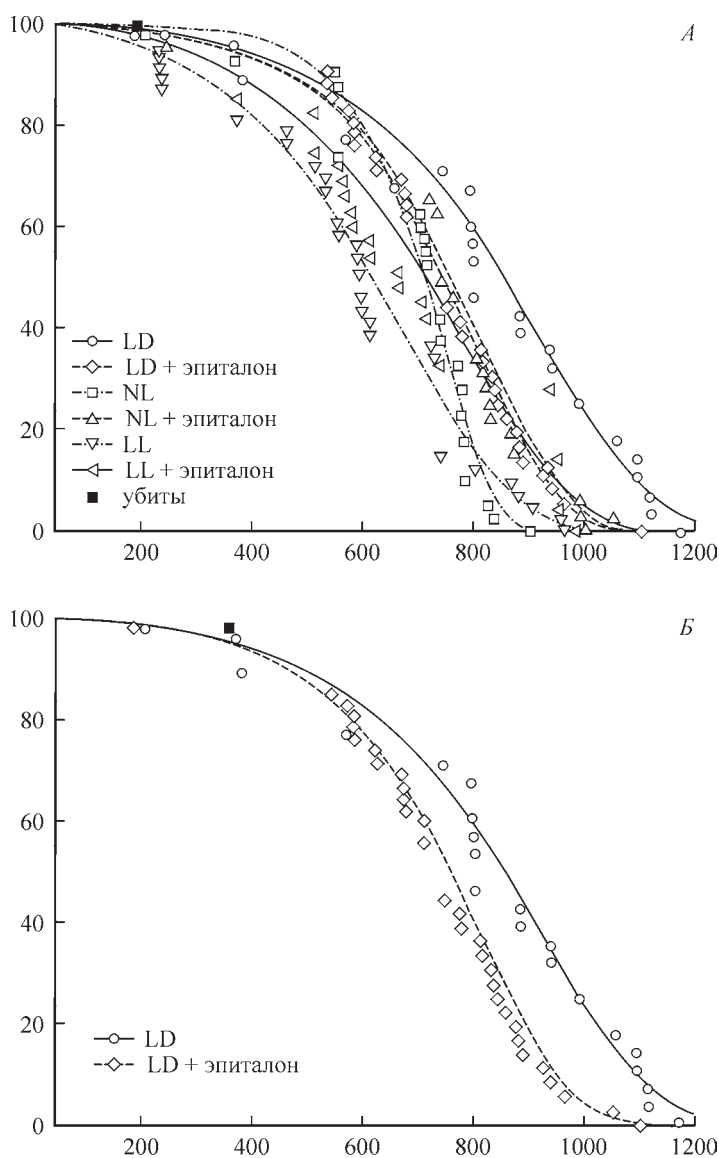


Рис. 15.15. Влияние эпیتالона на выживаемость самок крыс, содержащихся при разных режимах освещения.

По оси абсцисс — возраст, сут.; по оси ординат — количество крыс, %.

Из этих наблюдений следует, что введение эпیتالона сказывается на начальных этапах ПОЛ. Мелатонин также подавлял ПОЛ, как следует из снижения как диеновых конъюгатов, так и ТБК-реактивных продуктов. Следует отметить, что введение мелатонина приводило к достоверному повышению уровня карбонилированных белков (на 12 %, $p < 0.05$), тогда как

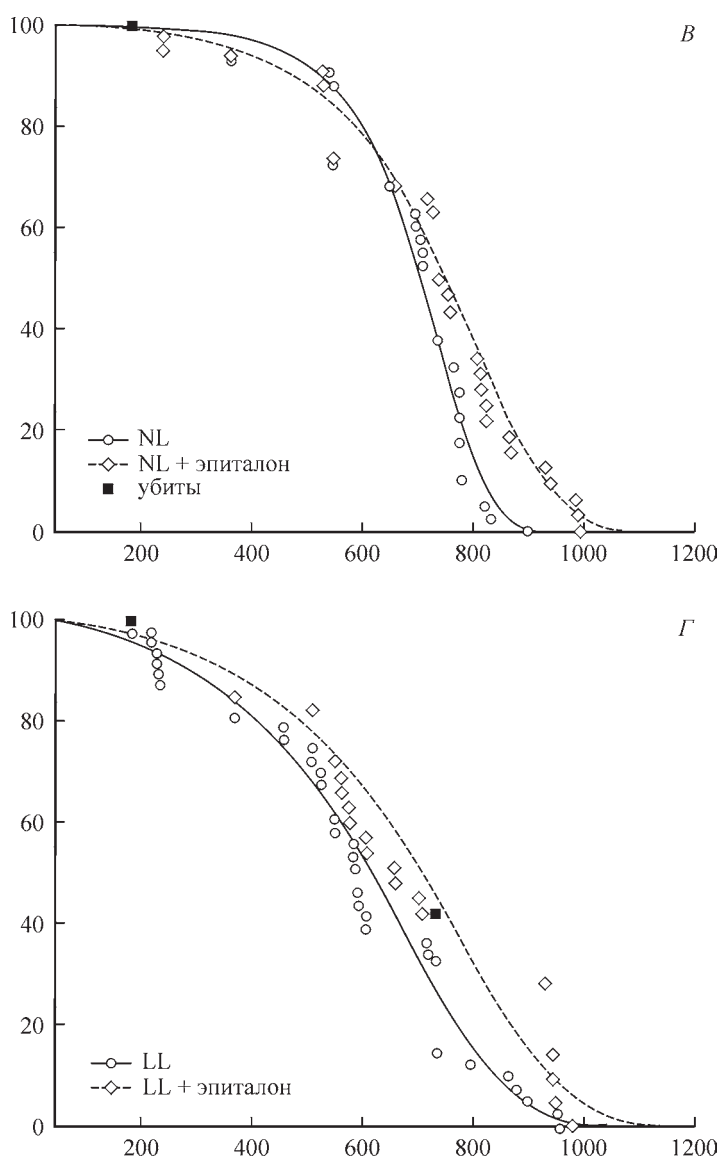


Рис. 15.15 (продолжение).

эпиталамин не влиял на этот показатель. Через неделю после начала введения эпиталамина активность СОД в крови крыс достоверно возросла на 20 %, тогда как мелатонин снизил активность СОД на 32 %. Те же тенденции наблюдались и в уровне церуплазмينا сыворотки, хотя изменения не выходили за пределы нормы (Anisimov et al., 2001).

Наши результаты подтверждают наличие собственной антиоксидантной активности мелатонина. Следует подчеркнуть, что, хотя антиоксидантное

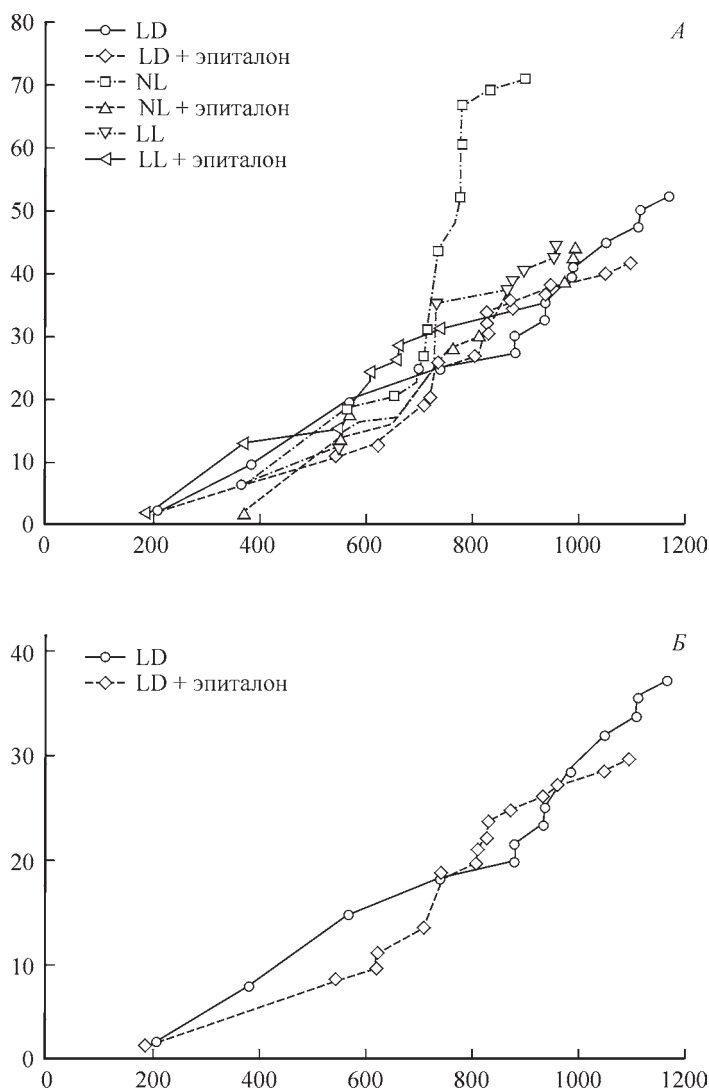


Рис. 15.16. Влияние эпителина на развитие спонтанных опухолей у самок крыс, содержащихся при разных режимах освещения.

По оси абсцисс — возраст, сут.; по оси ординат — количество крыс с опухолями, %.

действие отмечено и у мелатонина, и у эпителина, механизмы в этих случаях, скорее всего, разные. У эпителина они связаны не с собственной антиоксидантной активностью, а с активацией ферментативных антиоксидантных систем организма. Этому предположению соответствуют данные о том, что мелатонин обладает сходной антиоксидантной активностью *in vivo*

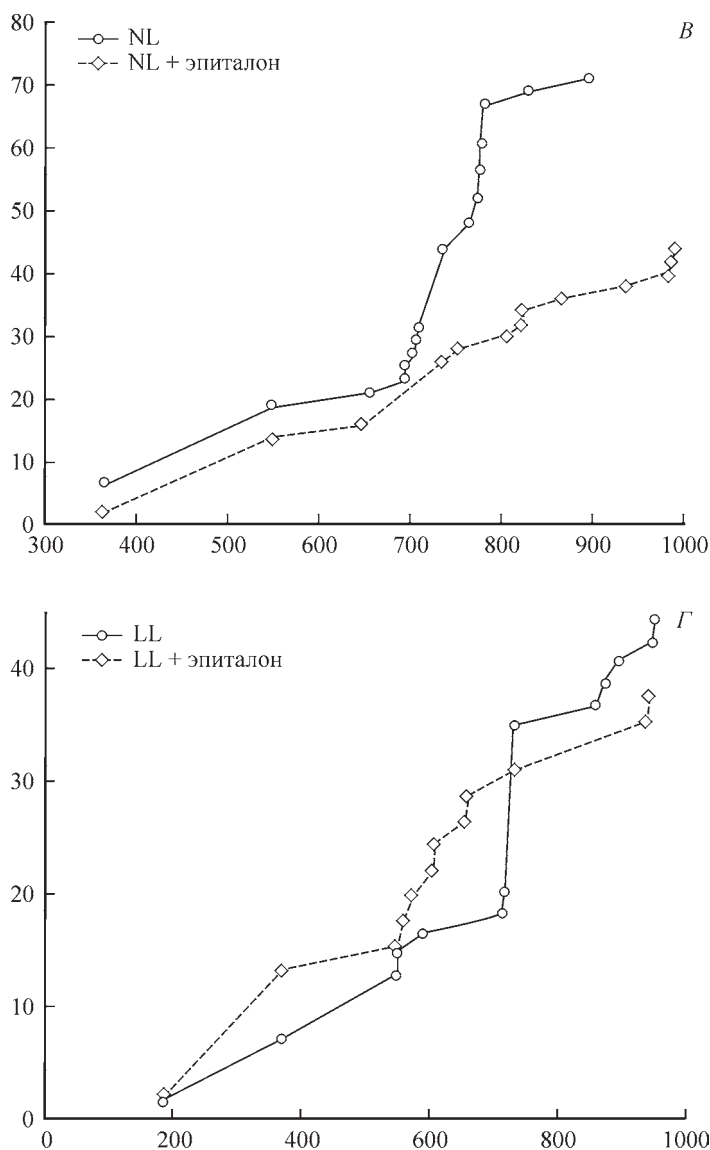


Рис. 15.16 (продолжение).

и *in vitro*, тогда как эпиталамин более активен *in vivo*, чем *in vitro* (Anisimov et al., 2001).

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что эпиталамин усиливает антиоксидантную защиту организма, и это может вносить вклад в его геропротекторную активность (табл. 15.25). Антиоксидантное действие эпиталамина может быть опосредовано стимуляцией секре-

Таблица 15.24

**Влияние эпиталямина и эпیتالона на индуцируемый канцерогенез
у лабораторных животных
(Anisimov et al., 1994, 2003; Khavinson, 2002)**

Вид	Препарат	Канцерогенный агент	Основная локализация опухолей	Эффект
Мыши	Эпиталямин	MMTV	Молочная железа	↓
	Эпیتالон	HER-2/neu	» »	↓
	Эпиталямин	Рентгеновское облучение	Кроветворная система	↓
Крысы	Эпиталямин	ДМБА	Молочная железа	↓
		HMM	» »	↓
		HMM, трансплацентарно	Нервная система	↓
		НЭМ, трансплацентарно	Нервная система, почки	↓
	Эпیتالон	ДМГ	Толстая кишка	↓

Примечание. ДМБА — 7,12-диметилбез(а)антрацен; ДМГ — 1,2-диметилгидразин; HMM — N-нитрозометилмочевина; НЭМ — N-нитрозоэтилмочевина; MMTV — вирус рака молочной железы мышей.

ции мелатонина, а также активности СОД и других антиоксидантных ферментов.

Таким образом, пептидные биорегуляторы благотворно влияют на продолжительность жизни и частоту развития спонтанных опухолей у животных, а также на ряд факторов, имеющих важное значение в канцерогенезе, в частности свободнорадикальные процессы и иммунные реакции.

Сведения о биологической активности пептидного препарата эпифиза эпиталямина представлены в ряде недавних публикаций (Anisimov et al.,

Таблица 15.25

**Влияние эпиталямина и мелатонина на параметры,
характеризующие свободнорадикальные процессы в сыворотке крови крыс**

Параметр	Контроль (n = 8)	Мелатонин (n = 6)	Эпиталямин (n = 10)
Хемилюминисценция сыворотки, ед.	7.40 ± 0.99	4.53 ± 0.61***	2.64 ± 0.61*
Диеновые конъюгаты, нмоль/мг белка	0.99 ± 0.12	0.28 ± 0.36*	0.24 ± 0.04*
Шиффовы основания, ед./мг белка	4.87 ± 0.36	3.39 ± 0.35**	4.17 ± 0.38
Антиоксидантная активность, ед./мг белка	0.82 ± 0.03	1.12 ± 0.03*	1.12 ± 0.04*
Карбонилированные производные аминокислот, 10 ⁻² ммоль/мг белка	8.58 ± 0.34	9.59 ± 0.29***	8.02 ± 0.23
Активность СОД, ед./мг % белка	1.93 ± 0.03	1.32 ± 0.07*	2.31 ± 0.24**
Церулоплазмин, мг %	34.7 ± 3.9	29.0 ± 2.1	36.8 ± 3.0##

Примечание. Для каждого определения сливали вместе образцы сыворотки от 2—3 крыс. Отличия от контроля достоверно: * — p < 0.001, ** — p < 0.01, *** — p < 0.05. Отличие от влияния мелатонина достоверно: # — p < 0.01, ## — p < 0.05.

Таблица 15.26

Влияние мелатонина и эпیتالона на параметры, характеризующие свободнорадикальные процессы у мышей

Орган и параметр	Контроль	Мелатонин	Эпیتالон
Головной мозг			
Хемилюминисценция, 10 ⁴ ед./мг белка	94.1 ± 7.9	76.9 ± 7.7	72.2 ± 10.1*
Общая антиоксидантная активность, ед./мг белка	3.1 ± 0.2	3.6 ± 0.25	3.8 ± 0.3
Диеновые конъюгаты, нмоль/г ткани	22.3 ± 0.9	19.0 ± 0.65*	21.9 ± 1.3
Шиффовы основания, ед./г ткани	388 ± 25	276 ± 13*	281 ± 16**
Активность супероксиддисмутазы, ед./г белка	23.4 ± 1.8	23.5 ± 1.7	27.4 ± 2.3
Печень			
Хемилюминисценция, 10 ⁴ ед./мг белка	78.4 ± 10.4	79.4 ± 6.8	79.1 ± 11.3
Общая антиоксидантная активность, ед./мг белка	4.7 ± 0.5	4.8 ± 0.2	4.1 ± 0.3
Диеновые конъюгаты, нмоль/г ткани	66.4 ± 2.2	59.6 ± 1.52*	57.1 ± 1.4**
Шиффовы основания, ед./г ткани	543 ± 14	459 ± 19**	494 ± 29
Активность супероксиддисмутазы, ед./г белка	35.5 ± 1.6	34.5 ± 1.7	35.9 ± 1.2
Сыворотка крови			
Хемилюминисценция, 10 ⁴ ед./мг белка	224.0 ± 29.8	126.3 ± 23.8*	141.8 ± 19.6*
Общая антиоксидантная активность, ед./мг белка	1.40 ± 0.15	1.86 ± 0.07***	1.77 ± 0.07***
Диеновые конъюгаты, нмоль/г ткани	4.4 ± 0.4	2.5 ± 0.5*	3.8 ± 0.5
Шиффовы основания, ед./г ткани	29.2 ± 3.2	26.2 ± 2.5	31.0 ± 3.4

Примечание. Отличие от контроля достоверно: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$.

1994; Khavinson, 2002). Показано, что эпیتالамин стимулирует синтез эпифизом серотонина, N-ацетилсеротонина, мелатонина, а также ночную секрецию мелатонина у взрослых и старых крыс. У самок старых крыс данный препарат снижает уровень ЛГ и пролактина, уменьшает порог чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему действию эстрогенов. Эпیتالамин увеличивает уровень трийодтиронина и уменьшает уровень тироксина в сыворотке взрослых крыс, снижает уровень кортикостерона в сыворотке мышей и повышает чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к гомеостатическому торможению адренкортикотропной функции глюкокортикоидами у старых крыс. У кроликов под действием эпیتالамин снижается уровень инсулина и триглицеридов в сыворотке крови, тогда как толерантность к глюкозе повышается. В отношении иммунной функции установлено, что у взрослых и старых мышей под действием пептидного препарата эпифиза стимулируется Т- и В-клеточный иммунитет, в сыворотке растет титр тимусного сывороточного фактора (ТСФ), титр тимозиновых

компонентов, а также колониестимулирующая активность спленоцитов у пинеалэктомированных крыс (Anisimov et al., 1994; Khavinson, 2002). Выше уже отмечалось, что эпиталамин — сильный антиоксидант. Отчетливым антиоксидантным эффектом обладает также эпиталон, как это было установлено в опытах на мышах (Anisimov et al., 2001b) (табл. 15.26).

В поддержании клеточного гомеостаза в тканях принимают участие клетки диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС). Было показано (Khavinson, 2002), что у крыс пинеалэктомиа сопровождается характерными изменениями в соотношениях различных клеток ДНЭС в желудке и щитовидной железе. Введение эпиталона нормализовало эти соотношения. В данном случае возможность того, что действие эпиталона опосредовано эпифизом, исключается. Таким образом, эпиталон может способствовать нормализации тканевого гомеостаза прямым действием на клетки ДНЭС.

Известно, что с возрастом снижается чувствительность гипоталамо-гипофизарного комплекса, регулирующего секрецию гонадотропинов, к гомеостатическому торможению их секреции эстрогенами, что вносит вклад в возрастное выключение репродуктивной функции (Dilman, Anisimov, 1979). Эпиталамин, введенный старым самкам крыс, повышал чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к эстрогенам и восстанавливал циклическую деятельность яичников животных с персистирующим эструсом (Анисимов и др., 1973). В то же время эпифизэктомия, а также содержание крыс в условиях круглосуточного освещения, угнетающего функцию эпифиза, приводили к ослаблению ингибирующего действия эстрогенов на гонадотропную функцию гипофиза. Эксперименты показали, что тогда как у 38 % самок крыс в возрасте 16—18 месяцев в контрольной группе наблюдались нарушения эстрального цикла (постоянный эструс — 23 %; повторные псевдобеременности — 15 %), у животных, которым вводили эпиталамин, нарушения эстральной функции были выявлены только в 7 % случаев ($p < 0.05$). У крыс молодого и зрелого возраста (3 и 17—19 месяцев) эпиталамин практически не влиял на соотношение фаз эстрального цикла. У старых крыс (26—28 месяцев) со стойким постоянным эструсом препарат вызывал появление фаз диэструса и восстановление нерегулярного цикла, что характерно для животных более молодой возрастной группы. Сходные данные были получены при введении эпиталона трансгенным мышам HER-2/neu (Anisimov et al., 2002).

Эти наблюдения находятся в соответствии со способностью эпиталамина восстанавливать репродуктивную функцию у крыс. К 16 самкам в возрасте 16—18 месяцев с установившимся постоянным эструсом были подсажены на две недели зрелые (8—10 месяцев) самцы, после чего за крысами продолжали наблюдение в течение 21 дня. Ни в одном случае у крыс беременности не наступило. После этого самкам в течение 3 недель (5 раз в неделю) вводили эпиталамин подкожно в дозе 2 мг. Через неделю после начала инъекций к самкам вновь подсаживали самцов. У 4 крыс было зарегистрировано наступление беременности и рождение 5—9 здоровых крысят у каждой (Анисимов и др., 1973). Таким образом, введение эпиталамина при-

вело к восстановлению репродуктивной функции у 25 % животных. Полученные результаты дали основание считать, что эпиталамин позволяет устранять возрастные нарушения (аналогичные механизму климакса у женщин) в репродуктивной системе организма.

Эпиталамин также восстанавливал регулярные эстральные циклы у молодых и старых самок с персистирующим эструсом, индуцированным содержанием животных в условиях круглосуточного освещения. Было отмечено существенное уменьшение числа фолликулярных кист в яичниках крыс, которым вводили эпиталамин, а также частичную лютеинизацию стенки фолликулярных кист и появление желтых тел, что свидетельствовало об овуляторном действии эпиталамина (Khavinson, 2002).

Полученные результаты свидетельствуют о нормализующем влиянии эпиталамина на репродуктивную функцию у старых животных. У самок крыс под влиянием эпиталамина происходило замедление возрастного выключения репродуктивной функции. При введении препарата старым самкам крыс восстанавливались эстральная функция, овуляция и фертильность. Вероятно, эти эффекты связаны со способностью эпиталамина тормозить возрастное снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса, регулирующего секрецию гонадотропинов, к действию эстрогенов и повышать эту чувствительность у старых животных (Анисимов и др., 1973). Известно, что в центральной регуляции репродуктивных функций принимают участие паравентральное и супраоптическое ядра гипоталамуса. Введение эпиталамина в течение 10 суток крысам активизировало нейросекреторные клетки в этих ядрах (Khavinson, 2002). При этом отмечено накопление нейросекреторного материала в нейрогипофизе животных.

Однократное или ежедневное введение эпиталамина в течение 5 суток в утренние часы 4—5-месячным самцам крыс приводит к существенному увеличению в эпифизе уровня серотонина, N-ацетилсеротонина и мелатонина в ночное время. У 18—20-месячных крыс аналогичное применение эпиталамина сопровождалось тенденцией ночного подъема уровня мелатонина в эпифизе и в сыворотке крови животных. Как у молодых, так и у старых крыс эпиталамин не влиял на прямое О-метилирование серотонина в 5-метилтриптамин с последующим метаболизмом в 5-метилоксииндолилуксусную кислоту (Anisimov et al., 1994). При электронно-микроскопическом исследовании эпифизов крыс, которым вводили эпиталамин, были выявлены признаки стимуляции активности пинеалоцитов. Интраназальное введение эпиталона крысам влияло на экспрессию гена *c-fos* в пинеалоцитах, которая зависит от уровня активации клеток. При интраназальном введении эпиталамина крысам, а также при внесении 10^{-7} М раствора эпиталамина в среду инкубации изолированного эпифиза крыс наблюдались изменения электрической активности пинеалоцитов (Khavinson, 2002).

О способности эпиталона стимулировать функции эпифиза свидетельствуют результаты, полученные при изучении его действия на нейроэндокринную регуляцию у старых макак-резусов (Khavinson et al., 2001). Эксперименты были выполнены на 6 молодых половозрелых (возраст 6—8 лет)

и старых (20—26 лет) самках *Macaca mulatta*. Содержание мелатонина в крови у старых обезьян было достоверно ниже, чем у молодых, особенно вечером. У старых макак эпиталон в 3 раза повышал вечерний уровень мелатонина. У молодых обезьян этот эффект не наблюдался. Эпиталон не оказывал достоверного влияния на уровни ДГЕА, эстрадиола, прогестерона и тироксина. При введении старым макакам эпиталон восстанавливал циркадный ритм содержания кортизола в крови.

О действии эпиталона на эпифиз свидетельствует исследование, в котором показано, что внутрибрюшинное введение эпиталона γ -облученным крысам сопровождается появлением ультраструктурных признаков усиления секреторной активности пинеалоцитов, нарушенной из-за облучения (Khavinson, 2002).

Предварительные данные, полученные И. Э. Бондаревым и соавт. (2003), говорят о том, что эпиталон в соматических клетках человека может индуцировать экспрессию энзиматического компонента теломеразы, теломеразную активность и элонгацию теломер. Возможно, что в этом может состоять механизм геропротекторного действия пептида.

Способность эпиталона оказывать одинаковое действие на организмы, далеко отстоящие друг от друга в филогенетическом отношении, может объясняться тем, что он действует на уровне транскрипционных факторов, которые относятся к числу наиболее консервативных в эволюционном отношении белков, и при этом на уровне отдельных трансфакторов (даже не их комбинаций) обнаруживается тканевая специфичность в пределах организма одного вида.

15.13.4. Влияние пептидных биорегуляторов на экспрессию генов

В целом ряде экспериментов, описанных выше, были получены данные, свидетельствующие о том, что при действии пептидных препаратов, представляющих собой смеси природных пептидов или отдельные сконструированные пептиды, в тканях организма происходят изменения экспрессии генов. Выдвинута гипотеза, что эффекты пептидов обусловлены их действием на уровне регуляции экспрессии генов (Морозов, Хавинсон, 1996). Для того чтобы исследовать такую возможность более подробно, был проведен эксперимент с применением техники ДНК микрочипов. В использованной модификации этот метод позволяет одновременно определять изменения экспрессии 15 247 генов. С его помощью были исследованы уровни мРНК в сердце мышей до и после введения эпиталона или вилона (Анисимов С. В. и др., 2002). В опытах использовано 30 самок мышей линии СВА, которые получали стандартный лабораторный корм и питьевую воду без ограничений. В возрасте 6 месяцев мыши были случайным образом распределены в 3 группы по 10 особей. Мыши подопытных групп в течение 5 дней получали подкожные инъекции 1 мкг вилонина или эпиталона, растворенных в 0.1 мл 0.9%-ного раствора NaCl. Животные контрольной группы получали

подкожные инъекции 0.1 мл 0.9%-ного раствора NaCl. На 6-й день все мыши были умерщвлены декапитацией на гильотине, сердца были извлечены и немедленно заморожены в жидком азоте и далее хранились при -80°C до этапа выделения тотальной РНК. В эксперименте были использованы 15 247 клонов, входящих в библиотеку кДНК, принадлежащую Национальному институту старения США (NIA mouse 15K. cDNA clone set).

В ходе эксперимента была проведена трипликативная гибридизация микрочипов, содержащих 15 247 клонов кДНК, с образцами ткани сердца мышей контрольной и подопытных групп. Было выявлено 300 клонов (1.94 % от общего числа) с более чем двукратным изменением уровня экспрессии в сердцах мышей подопытных групп по сравнению с мышами контрольной группы. Под воздействием только вилона изменялась экспрессия 36 клонов, под воздействием только эпیتالона — 98 клонов и под воздействием обоих пептидов — 144 клон. Всего же под воздействием вилона изменялась экспрессия 180 клонов и под воздействием эпیتالона — 242 клонов. При введении вилонa отмечено изменение экспрессии 157 клонов в сторону увеличения и 23 клонов в сторону уменьшения. Максимальное увеличение уровня экспрессии под воздействием вилонa по сравнению с контролем составило 6.13 раза, максимальное уменьшение — 2.79 раза. Аналогично под воздействием эпیتالона отмечено изменение экспрессии 194 клонов в сторону увеличения и 48 клонов в сторону уменьшения. Максимальное увеличение уровня экспрессии под воздействием эпیتالона по сравнению с контролем составило 6.61 раза, максимальное уменьшение — 2.71 раза.

Следует отметить, что при введении вилонa или эпیتالона менялась экспрессия 5 из 13 генов, кодируемых митохондриальным геномом. Для 4 митохондриальных генов (16S — вилон и эпیتالон; НАДН-дегидрогеназа 4 и 5 и цитохром В — только эпیتالон) уровень экспрессии повышался в 2.03—6.61 раза, в то время как для гена АТФазы 6-й уровень экспрессии под воздействием вилонa снижался в 2.25 раза.

139 ядерных генов были разбиты по категориям согласно функциональной классификации генов сердечно-сосудистой системы. 44 гена не вошли ни в одну из категорий либо являлись генами гипотетических белков. Остальные 95 генов представили все 6 основных функциональных категорий генов, в том числе гены клеточного деления (14 генов), клеточных сигнальных систем и коммуникаций (15 генов), клеточной структуры и подвижности (7 генов), защитных систем клетки и организма (16 генов), экспрессии генов и белков (24 гена), метаболизма (19 генов).

Гены, уровень экспрессии которых изменялся под воздействием вилонa и эпیتالона, функционально относятся к самым разным клеточным системам. При сравнении их распределения по функциональным категориям отмечено его несовпадение с нормальным распределением для генов, представленных в сердце. Гены клеточного деления и защитных систем клетки и организма представлены среди генов с измененным уровнем экспрессии значительно шире, чем в общей совокупности (10.07 % в сравнении с 5.68 % для категории клеточного деления; 11.51 % в сравнении с 6.71 % для

категории защитных систем клетки и организма). Таким образом, можно предположить, что относящиеся к этим двум подклассам гены являются наиболее значимыми эффекторами биологического действия вилон и эпителиона. Более детальный анализ функциональных подкатегорий показал, что наиболее значимыми являются изменения доли генов, имеющих отношение к регуляции клеточного цикла (подкатегория 1d: 5 генов — 3.6 % против 1.59 % в общей совокупности), мембранного транспорта/транспортных белков (подкатегория 4b3: 6 генов — 4.32 % против 0.9 %) и иммунной системы (подкатегория 4с: 5 генов — 3.6 % против 1.75 %). При сравнении влияния вилон и эпителиона на гены, представленные в сердце, была обнаружена относительная избирательность воздействия эпителиона на уровень экспрессии генов, имеющих отношение к рибосомальным белкам (подкатегория 5b3). Вилон увеличил экспрессию лишь одного гена данной подкатегории — киназы 1 рибосомальной РНК S6 (p70/p85 S6-киназы), в то время как эпителион, кроме S6-киназы, в 2.02—2.46 раза увеличил экспрессию генов рибосомальных белков L8, L27 и РНК S6 и S10. Существенно, что ген рибосомальной РНК S10 был представлен двумя клонами, имевшими сходство с нуклеотидными последовательностями гена крысы и человека и продемонстрировавшими почти одинаковое увеличение уровней экспрессии (в 2.02 и 2.09 раза соответственно).

Важным представляется влияние вилон и эпителиона на изменение уровня экспрессии нескольких генов, имеющих отношение к онкогенезу. Обнаружено уменьшение уровня экспрессии гена, сходного с онкогеном миелобластома (вилон) и протоонкогена Bcl-3 (эпителион). Пептиды увеличивают уровень экспрессии генов протеинкиназы C-zeta (эпителион), LIM/PDZ-доменных белков Энигма (эпителион), его гомолога 2 (оба пептида), которые, как полагают, также вовлечены в онкогенез и уменьшают экспрессию функционально связанного с последними гена PDZ-доменного белка Cppr (вилон).

Также обращает на себя внимание влияние пептидов на большое число генов, имеющих отношение к обмену кальция, в частности на ген куллина-5, гены Kcnn4 и Dcamk11 (экспрессия увеличивается обоими пептидами), кальмодулин (экспрессия увеличивается эпителионом), и гены Ca-связывающего белка кальбайндина и Kcnn2 (экспрессия уменьшается эпителионом). Кроме того, в той же функциональной категории (клеточные сигнальные системы и коммуникации) обнаруживаются гены трех серин/треониновых киназ (Pctk3, FUSED, Stkl1), экспрессия которых увеличивается под воздействием обоих пептидов. По крайней мере одна из этих киназ (Stkl1), функция которой неясна, обладает антиканцерогенными свойствами, и мутации ее гена приводят к развитию синдрома Пейтца—Егерса, сопровождающегося высоким риском развития опухолей многих локализаций. Эти данные согласуются с нашими наблюдениями об угнетающем влиянии эпителиона и вилон на развитие спонтанных опухолей.

Таким образом, установлена возможность специфического влияния пептидных биорегуляторов эпителиона и вилон на экспрессию генов. Вместе с

тем ясно, что в опытах в условиях целостного организма *in vivo* практически невозможно определить, является ли действие исследуемого фактора на данный орган прямым, или оно опосредовано прямым действием на какие-то другие органы и влиянием уже с их стороны на исследуемый орган. В частности, выше приводились факты, свидетельствующие о влиянии эпیتالона и вилонна на нейроэндокринную и иммунную системы, поэтому нельзя исключить возможности того, что продемонстрированные изменения экспрессии генов в сердце вызваны изменениями гормонального фона, состояния ДНЭС или секреции лимфокинов. В этой связи важно, что было показано прямое влияние вилонна на экспрессию гена интерлейкина-2 в лимфоцитах (Khavinson, 2002).

Следует отметить, что при изучении влияния вилонна и эпیتالона на экспрессию генов получены данные об избирательном действии этих пептидов на гены, продукты которых участвуют в кальциевом гомеостазе клеток и реализуют эффекты ионов кальция, считающихся одним из важнейших компонентов систем внутриклеточной передачи сигналов. Еще один тип механизмов внутриклеточной передачи сигналов основан на протеинкиназных каскадах. В этой связи привлекают внимание данные о влиянии эпیتالона на экспрессию генов некоторых серин-треониновых киназ. Кроме того, показано влияние эпیتالона на экспрессию одной из протеинкиназ C, принимающих участие в фосфоинозитольном пути передачи внутриклеточных сигналов.

В списке генов, экспрессия которых в сердце меняется при введении пептидных препаратов, привлекают внимание те, что имеют отношение к митохондриям. Самое сильное повышение экспрессии, какое наблюдалось при ведении как эпیتالона, так и вилонна (6.1 и 6.6 раза соответственно), произошло у митохондриального гена, кодирующего 16S-субъединицу митохондриальных рибосом. Кроме того, только при введении эпیتالона наблюдалось усиление экспрессии еще трех митохондриальных генов (в 2—2.3 раза), кодирующих цитохром b и компоненты ND4 и ND5 НАДН-дегидрогеназы (митохондриального комплекса I). Таким образом, эпیتالон усиливает экспрессию четверти митохондриальных генов, кодирующих белки. Кроме того, только эпیتالон усиливает экспрессию пяти ядерных генов из числа кодирующих митохондриальные белки, а именно одну из субъединиц НАДН-убихинон оксидоредуктазы (входящей в состав комплекса I), α - и β -субъединицы АТФ-синтазы, НАД-зависимую изоцитратдегидрогеназу и додеценил-КоА-изомеразу. И эпیتالон, и вилонн увеличивают экспрессию гена еноилгидратазы. Следует отметить, что перечисленные продукты генов лимитируют интенсивность процессов, в которых они участвуют. В целом изменения экспрессии генов, происходящие при введении эпیتالона, затрагивают все основные биоэнергетические функции митохондрий: цикл Кребса и окисление жирных кислот, а также транспорт электронов по дыхательной цепи и синтез АТФ. От соотношения интенсивностей этих процессов зависит не только продукция АТФ, но и образование активных форм кислорода. Обе эти стороны функциональной ак-

тивности митохондрий имеют прямое отношение к старению. При старении происходит преимущественное накопление делеций в митохондриальном геноме, что связано как с близостью источников активных форм кислорода к митохондриальной ДНК, так и с особенностями механизма репарации ДНК в митохондриях. Результатом этих мутаций являются нарушения функций митохондрий, приводящие к снижению продукции АТФ и усилению образования активных форм кислорода. В головном мозге, который характеризуется самым высоким уровнем аэробного обмена, сочетание дефицита АТФ с усилением свободнорадикальных процессов повышает вероятность развития возрастных нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона (Harman, 1994).

С другой стороны, установлена способность эпиталона угнетать интенсивность свободнорадикальных процессов в тканях организма. Получены данные, свидетельствующие о том, что после воздействия эпиталона на личинок дрозофил снижаются показатели интенсивности свободнорадикальных процессов в митохондриях, выделенных из взрослых мушек (Khavinson, 2002). Выше отмечалось, что общность эффектов, наблюдаемых при введении эпиталона млекопитающим и при обработке эпиталоном личинок дрозофил, может объясняться влиянием эпиталона на транскрипционные факторы, в частности те, от которых зависит экспрессия генов, кодирующих ключевые ферменты синтеза мелатонина. Известно, что мелатонин обладает собственными антиоксидантными свойствами и индуцирует ферменты антиоксидантной защиты. Ряд данных указывает на то, что мелатонин может защищать от развития болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона (Reiter et al., 2002). Показано, что мелатонин избирательно накапливается в митохондриях, усиливает функциональную активность комплексов I и IV, предотвращает их повреждение, вызванное химическими агентами, которые индуцируют развитие паркинсонизма, и влияет на экспрессию митохондриальных генов. В частности, продемонстрировано усиление экспрессии гена цитохрома b, причем предполагается, что оно является проявлением тотальной активации митохондриального генома при действии мелатонина (Reiter et al., 2002).

Таким образом, наиболее вероятной причиной увеличения экспрессии митохондриальных генов при введении эпиталона является усиление секреции мелатонина. Вместе с тем не исключено, что вышеуказанные изменения экспрессии ядерных генов митохондриальных белков может быть результатом прямого действия эпиталона.

Все пептидные биорегуляторы, для которых продемонстрирована их способность увеличивать продолжительность жизни, улучшают иммунитет. В случае эпиталамина и эпиталона она, скорее, связана с влиянием этих биорегуляторов на эпифиз, продукты которого в свою очередь могут стимулировать иммунитет. Таким же образом могут объясняться нейроэндокринные и антиоксидантные эффекты этих двух препаратов. Усиление иммунитета, оптимизация нейроэндокринных функций и ингибирование свободнорадикальных реакций могут создавать основу для противоопухо-

Таблица 15.27

**Общие и специфические эффекты воздействия
пептидных препаратов тимуса и эпифиза на организм
(Коркушко и др., 2002)**

Синдромы ускоренного старения	Тималин	Эпиталамин
Дислипотеидемия	+	+
Снижение толерантности к углеводам	—	+
Снижение физической работоспособности	+	+
Снижение умственной работоспособности	—	+
Остеопороз	+	+
Ускоренное старение:		
сердечно-сосудистой системы	+	+
центральной нервной системы	—	+
костной ткани	+	+
Дисфункция иммунной системы	+	+

Примечание. (+) — геропротекторный эффект, (—) — отсутствие эффекта.

левого действия. Снижение частоты возникновения опухолей является существенным фактором увеличения средней продолжительности жизни у лабораторных мышей и крыс, которым свойственна высокая предрасположенность к раковым заболеваниям. Усиление антиоксидантной активности само по себе способствует увеличению продолжительности жизни. На продолжительности жизни может положительным образом сказываться оптимизация нейроэндокринных регуляторных механизмов.

15.13.5. Применение пептидных биорегуляторов для предупреждения преждевременного старения у человека

Важно подчеркнуть, что пептидные биорегуляторы не обладают токсическими эффектами. Некоторые из этих препаратов допущены к применению в клинике. К настоящему времени два комплексных пептидных биорегулятора, эпиталамин и тималин, прошли длительную комплексную проверку их геропротекторной активности в Институте геронтологии АМН Украины (Киев) и в Институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (Санкт-Петербург) (Коркушко и др., 2002; Хавинсон, Морозов, 2002). Всего в исследовании участвовало 266 человек пожилого и старческого возраста. Период наблюдения составил 6—8 лет, что является вполне достаточным для обоснования эффективности препаратов. Установлено значительное сходство результатов, полученных в этих двух независимых исследованиях.

В табл. 15.27 суммированы результаты клинических испытаний эффективности тималина и эпиталамина для профилактики преждевременного

старения у людей, выполненных в Институте геронтологии АМН Украины (Коркушко и др., 2002). В процессе длительного применения тималина и эпитамина наблюдали существенное уменьшение функционального возраста этой системы (на 6.5 ± 2.7 и 7.2 ± 3.5 года соответственно). Применение эпитамина оказалось весьма эффективным для профилактики и лечения генетически детерминированной возрастной патологии в группе, включавшей 150 женщин в возрасте 60—95 лет (Хавинсон, Морозов, 2002). Введение эпитамина сопровождалось повышением показателей общей антиокислительной активности сыворотки крови, уменьшением содержания продуктов ПОЛ и повышением активности СОД и глутатион пероксидазы. Более чем 25-летний опыт использования пептидных биорегуляторов в различных отраслях медицины доказал высокую эффективность и безопасность их применения (Khavinson, 2002).

15.14. ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Согласно представлениям иммунологических теорий старения, развивающаяся с возрастом дисфункция иммунитета определяет возрастное снижение сопротивляемости к инфекции и создает предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний и рака (Walford, 1969; Miller, 1999). О перспективности использования иммуномодуляторов в качестве геропротекторов свидетельствуют, в частности, результаты эксперимента, в котором показано, что у аллофенных (генетически химерных) мышей (C57BL/6J — A/J), исходные линии которых различаются по продолжительности жизни, изотимному составу глюкозофосфат изомеразы и H2 гаплотипу лимфоцитов (как маркеров), общая продолжительность жизни была прямо пропорциональна проценту лимфоцитов в периферической крови от долгоживущих предков (Khavinson, 2002).

Как правило, воздействия, угнетающие иммунитет, способствуют канцерогенезу и укорачивают жизнь животных. Тимэктомия мышей линии C57BL/6j в 14-недельном возрасте существенно уменьшала продолжительность их жизни. 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 (Miller, 1999).

Введение генетически карликовым мышам, отличающимся малой продолжительностью жизни, гипопитуитаризмом и гипотрофией тимуса, тимоцитов или клеток костного мозга от «нормальных» сингенных мышей не увеличивало продолжительности их жизни (Fabris, 1991). Однако инъекции гормона роста увеличивали ее с 5 до 12—14 месяцев у мышей с геном карликовости. Авторы полагают, что именно гормоны, определяя функцио-

нальное 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. Пересадка тимуса аутоиммунным мышам линии NZB/W увеличивала продолжительность их жизни по крайней мере на 1 месяц. Введение мышам линии NZB Т-лимфоцитов также слабо увеличивало продолжительность жизни. 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 месяца 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 (Hirokawa, Utsuyama, 2002). Если пересадки тимуса проводили в зрелом возрасте, то эффект оказывался слабее.

Обнаружение, очистка и характеристика полипептидных гормонов тимуса, стимулирующих и модулирующих иммунную функцию (Морозов, Хавинсон, 1996; Khavinson, 2002), 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 гормоны (факторы) тимуса способны улучшить гуморальный и клеточный иммунитет у старых животных. В наших исследованиях было изучено влияние одного из полипептидных препаратов тимуса тималина, полученного и охарактеризованного В. Г. Морозовым и В. Х. Хавинсоном (1996), на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей линии C3H/Sn (Anisimov et al., 1982). В этом же опыте оценивался эффект эпителина и полипептидного препарата, полученного из переднего гипоталамуса крупного рогатого скота. Было обнаружено, что препарат тимуса на 20 % увеличивает среднюю продолжительность жизни мышей и на 2.5 месяца — максимальную ее продолжительность. В то же время при введении пептидов из переднего гипоталамуса на 1 месяц уменьшилась средняя и почти на 2.5 месяца максимальная продолжительность жизни мышей. Кривые выживаемости мышей контрольной группы и мышей, которым вводили препарат переднего гипоталамуса, практически совпадали, тогда как кривые выживаемости мышей, получавших препараты тимуса или эпифиза, существенно сдвинуты вправо. При вычислении показателей смертности для мышей каждой из четырех групп в отдельные возрастные интервалы было выявлено, что скорость старения контрольных мышей, а также мышей, получавших препараты тимуса и переднего гипоталамуса, была одинакова, однако под влиянием тимусного фактора начало процесса старения было существенно задержано. Скорость старения мышей, которым вводили эпителин до 600-го дня жизни животных, была значительно меньшей, чем в

контроле, но затем она увеличилась и приблизилась к таковой во всех остальных группах.

Введение тималина, как и эпителина, значительно снижало относительную частоту возникновения новообразований. Снижение частоты всех опухолей у мышей, которым вводили препарат из переднего гипоталамуса, было недостоверным. Наиболее существенно под влиянием тималина снизилась частота спонтанных опухолей молочной железы (в 2.6 раза). В этом опыте была изучена динамика иммунологических показателей у мышей контрольной и подопытных групп. Оказалось, что длительное введение препаратов тимуса и эпифиза задерживает возрастное снижение клеточного иммунитета у мышей (Anisimov et al., 1982).

В наших исследованиях было установлено, что синтетический дипептид тимуса тимоген обладает отчетливым геропротекторным эффектом и при этом снижает частоту развития спонтанных опухолей у крыс (Anisimov et al., 2000). Синтетический пептид тимуса нового поколения вилон (L-Lys-L-Glu) также оказывал геропротекторный эффект в опытах на мышах. Подопытным самкам мышей линии СВА, начиная с шестимесячного возраста и в течение всей последующей жизни, курсами (5 дней подряд ежемесячно) подкожно вводили дипептид тимуса в разовой дозе 0.1 мкг на животное. Животные контрольной группы по такой же схеме получали инъекции 0.1 мл 0.9%-ного раствора NaCl. За животными наблюдали до их естественной гибели. Применение вилон повышало физическую активность и выносливость мышей, снижало температуру их тела, увеличивало продолжительность жизни животных и угнетало развитие у них спонтанных новообразований. Вилон не оказывал влияния на возрастные изменения эстральной функции и свободнорадикальные процессы у мышей. Длительное введение вилон не оказало никакого неблагоприятного влияния на развитие животных. Полученные данные свидетельствуют о безопасности хронического применения вилон и позволяют рекомендовать его для применения в клинической практике в качестве геропротектора и средства предупреждения развития возрастной патологии (Anisimov et al., 2001a).

В ряде работ оценивался эффект некоторых других 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. 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 (Anisimov, 1987).

Таблица 15.28

**Влияние энтеросорбента «Аквален»
на продолжительность жизни
и развитие спонтанных опухолей у самок мышей SHR
(Anisimov et al., 1998)**

Показатели	Контроль	Энтеросорбент
Количество мышей	50	50
Средняя продолжительность жизни, сут.	465 ± 28.3	497 ± 27.5
СПЖ последних 10 % мышей, сут.	730 ± 40.8	825 ± 18.3*
Максимальная продолжительность жизни, сут.	868	865
Количество мышей с опухолями	15	14
Количество мышей со злокачественными опухолями	12	10
СПЖ мышей со злокачественными опухолями	529 ± 57.4	683 ± 32.0*
Общее количество опухолей	23	18

Примечание. * — $p < 0.05$.

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

15.15. ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ

Экспериментальные данные, представленные В. В. Фролькисом и Х. К. Мурадяном (1988), свидетельствуют об отчетливом увеличении средней продолжительности жизни и замедлении скорости старения крыс, которым с кормом давали угольный энтеросорбент. При комбинированном воздействии на 22-месячных крыс этого сорбента и ограниченной по калорийности диеты наблюдали увеличение средней продолжительности жизни до 56—60 %, тогда как при раздельном применении энтеросорбции и диеты такого сильного эффекта не наблюдалось. Авторы, однако, не сообщают о влиянии этого агента на развитие опухолей у животных. В наших опытах введение с кормом волокнистого угольного сорбента аквалена увеличивало выживаемость мышей и угнетало развитие у них спонтанных опухолей (Anisimov et al., 1998a) (табл. 15.28). Вместе с тем, учитывая данные о снижающем риск развития рака действии пищевых волокон в диете, обладающих, в частности, свойствами энтеросорбентов, можно ожидать, что энтеросорбция может оказаться перспективным геропротекторным и антиканцерогенным средством.

15.16. СТВОЛОВЫЕ И ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Я запретный выращивал плод,
плоть живую я скрещивал с тленьем.
Помоги мне подняться, Господь,
чтоб упасть пред тобой на колени.

Андрей Вознесенский

В 60-е годы XX века была выдвинута основанная на экспериментальных работах 20-х годов идея, что имплантация эмбриональных клеток может замещать поврежденные молекулы или клеточные структуры и тем самым компенсировать их дефицит в старом организме (Kment, 1963; Kment et al., 1966). Автор сообщал, что подкожное введение старым крысам лиофилизированной и ресуспендированной ткани эмбриональных тестикул барана и плаценты от овец оказывало «ревитализирующий» эффект, о чем судили по состоянию коллагеновых волокон, кожи, аорты, печени, сердца, способности бегать в колесе, поведению в Т-лабиринте. Позднее, в исследовании на крысах-самцах Sprague-Dawley было изучено влияние длительного ограничения диеты, физических упражнений и подкожных инъекций ткани эмбриональных тестикул барана на показатели биологического возраста животных через 6—10 месяцев после последнего введения (Hofecker et al., 1980; Skalicki et al., 1980). Используя батарею из 23 тестов, авторы показали, что по биологическому возрасту подопытные крысы были моложе контрольных.

В другом опыте 180 молодых (62-недельных) самцов Sprague-Dawley были рандомизированно разделены на две группы, одна из которых получила 4 подкожные инъекции лиофилизированной и ресуспендированной эмбриональной ткани бараньих тестикул (6 мг/крысу) с 2,5-месячными интервалами. Контрольным крысам вводили раствор Рингера по такой же схеме. Кривые выживаемости были идентичны до возраста 50 % смертности (примерно 24 месяца), а затем наблюдалось замедление вымирания в группе крыс, которым вводили эмбриональную ткань (Hofecker et al., 2005). Эти опыты показали, что ревитализирующий эффект имплантации эмбриональных тестикул не проявляется до времени достижения 50 % смертности. Поэтому в последующих опытах авторы начинали введения после этого срока.

240 самцов крыс этой же линии в возрасте 110 недель были разделены на 3 группы. Крысам одной группы трижды подкожно ввели лиофилизированную и ресуспендированную овечью мезэнхимальную ткань (FSM, Resistocell®), выделенную из гомогенизированной и замороженной пуповины овечьих плодов, извлеченных путем кесарева сечения в последнюю треть беременности (Cybila, Гейдельберг, Германия) (20 мг на крысу с двухнедельными интервалами), или такое же количество FSM, подвергнутой денатурации нагреванием, и, в третьей группе — раствор Рингера (Niedermuller, Hofecker, 1986). Спустя 17 недель крысы были убиты и исследовались репарация ДНК, уровень тестостерона в плазме и ряд других показателей. Через

2 недели после последней инъекции кривые выживаемости разделились. При этом наилучшая выживаемость была в группе, получавшей неинaktivированную FSM, а наихудшая — в группе, получавшей инъекции раствора Рингера. В первой группе был и наибольший уровень тестостерона в плазме. Авторы не приводят данных о развитии ассоциированной с возрастом патологии, включая новообразования, у крыс обеих групп.

В другом опыте такой же препарат эмбриональной овечьей мезенхимальной ткани (FSM, Resistocell®) вводили 112 аутобредным мышам-самкам OF-1 (2 мг/мышь, 4 раза с двухнедельными интервалами), начиная с возраста 500 дней (Hofecker et al., 2005). Контрольным животным (также 112 голов) вводили по такой же схеме раствор Рингера. Инъекции FSM существенно сдвигали вправо кривую выживаемости мышей. Средняя продолжительность жизни в контрольной группе составила 587 ± 4 дня, а в группе, получавшей эмбриональные ткани — 680 ± 13 дней ($+15.8\%$, $p < 0.0001$). Максимальная продолжительность жизни в контрольной группе составила 700 дней, тогда как в подопытной группе — 1100 дней. За исключением двух последних мышей в группе, получавшей FSM, все остальные мыши в обеих группах погибли от лейкоза. Таким образом, введение ткани овечьих эмбрионов увеличивало выживаемость старых мышей и крыс и увеличивало продолжительность их жизни. При этом у мышей замедлялось развитие лейкозов. Авторы подчеркивают отсутствие аллергических реакций у подопытных животных получавших инъекции ксеногенного эмбрионального материала.

Старым бесплодным самцам крыс в возрасте 18—20 месяцев пересаживали в третий желудочек мозга ткань переднего гипоталамуса, полученных у 17—19-дневных плодов, контрольным животным имплантировали ткань коры головного мозга, или крыс оставляли интактными (Huang et al., 1987). До имплантации и через 1—2 месяца после нее самцов ссаживали с самками в возрасте 10—12-недель, находившимися в фазе проэструса эстрального цикла. Семь из 10 самцов с имплантатами эмбрионального гипоталамуса фертилизировали 9 самок, которые принесли 106 потомков. Ни один из 7 интактных старых самцов не оплодотворил молодых самок. В 1 из 4 случаев принес потомство старый самец с имплантатом коры головного мозга. Исследование уровня гормонов показало, что у самцов с имплантатами клеток фетального гипоталамуса уровень тестостерона и ЛГ в сыворотке, а также концентрация ЛГ в гипофизе были выше, чем у интактных самцов или животных с имплантатами коры мозга. Таким образом, результаты этой работы свидетельствуют о том, что клетки эмбрионального гипоталамуса приживаются в мозге старых крыс и восстанавливают у них нейроэндокринную и репродуктивную функции.

Введение мезенхимальных стволовых клеток в головной мозг мышей с нокаутным геном кислой сфингомиелиназы, у которых развивается состояние, близкое к нейродегенеративной болезни Ноймана—Пика, существенно увеличивало продолжительность жизни мутантных мышей, замедляло у них потерю клеток Пуркиньи и начало неврологических нарушений (Jin et al., 2002). Трансплантация стволовых клеток может оказаться перспек-

тивным методом для лечения и других нейродегенеративных заболеваний, например болезни Паркинсона (Correia et al., 2005).

Ставшая знаменитостью овца Долли появилась на свет путем переноса в энуклеированную яйцеклетку ядра соматической клетки взрослой овцы. При этом мутационный груз у соматического ядра оставался таким, как и был, — взрослой овцы. И пройдя все абсолютно естественные этапы эмбриогенеза, новорожденная Долли имела мутационный (т. е. биологический) возраст овцы-донора. Поэтому Долли начала очень рано болеть старческими болезнями, дряхлеть и быстро дошла до границы диапазона «видового срока» овец данной породы (Bioindustry defends cloning after Dolly's death // Genet. Eng. News. 2000. Vol. 23. P. 57—58).

15.17. ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ И ВОЗДЕЙСТВИЯ

Есть случаи, когда тебя ланцет
От смерти сбережет: что за отрада
Жизнь удлинить? Живешь — прекрасно.
Нет —
Так, значит, вовсе жить тебе не надо...

Игорь Северянин

Имеются сведения об успешном использовании в качестве геропротекторов ингибиторов биосинтеза белка, в частности оливомицина (Фролькис, Мурадян, 1988). 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.

Противоопухолевый препарат 5-фторурацил — хорошо известный ингибитор синтеза ДНК. Хроническое пероральное введение этого препарата в дозе 17 мг/кг в день самкам крыс линии Wistar/Furth с 11,5 до 30 месяцев их жизни не изменяло существенно выживаемости животных. Однако частота спонтанных опухолей молочной железы у подопытных крыс уменьшилась более чем в 2 раза, а частота опухолей гипофиза — в 4 раза по сравнению с контролем. Стимуляция белкового обмена с помощью хронического внутрибрюшинного введения мышам СВА полиадениловой кислоты (поли(А)) также приводила к замедлению некоторых старческих проявлений. Однако у мышей, получавших поли(А), несколько возросла смертность в зрелом возрасте, увеличивалась частота и сокращался латентный период развития гепатоцеллюлярных карцином и амилоидоза (Anisimov, 2001).

Ингибитор синтеза белка леупептин, полученный из культуры различных штаммов *Actinomyces*, добавляли в рацион (0.1 %) самцов и самок мышей линии А начиная с трехнедельного возраста. Опыт был закончен через 480 дней. До этого срока дожили 83 % контрольных и 92 % подопытных мышей. Однако кривая выживаемости подопытных мышей носила более прямоугольный характер, чем в контроле. 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 (Anisimov, 2001). У крыс, подвергавшихся воздействию окиси трития в малой дозе (0.37×10^4 Бк на 1 г массы в сутки в течение 3 месяцев), было отмечено увеличение средней продолжительности жизни (на 12.5 %). Но при этом в 2.2 раза увеличилась частота развития злокачественных опухолей (Москалев, 1991).

В работах, сообщающих об увеличении продолжительности жизни животных при применении стабилизаторов биомембран — диметиламиноэтанола и меклофеноксата (Фролькис, Мурадян, 1988), отсутствуют данные о влиянии этих препаратов на развитие спонтанных опухолей.

Имеются данные о том, что умеренные физические тренировки или мягкий стресс увеличивают продолжительность жизни животных (Фролькис, Мурадян, 1988). Регулярные физические нагрузки тормозили канцерогенез в молочной железе, индуцированный НММ, или в кишечнике, индуцированный азоксиметаном, тогда как тяжелые упражнения стимулировали индуцированное ДМБА развитие опухолей молочной железы крыс и увеличивали смертность курящих мужчин и женщин (Anisimov, 1987, 2001).

Электрическая стимуляция преоптической области гипоталамуса через предварительно вживленные электроды восстанавливала овуляцию у самок крыс в возрасте 12—15 месяцев с персистирующим эструсом (Clemens et al., 1969). Большой интерес представляют данные о том, что длительная стимуляция латерального гипоталамуса крыс через вживленные электроды, начатая в возрасте 24—28 месяцев, увеличивала среднюю продолжительность их жизни на 34 % по сравнению с контролем (Frolkis, 1999).

15.18. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ: РИСК РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕЙ

В борьбе со старостью можно одерживать
только тактические победы.

В. Я. Александров

Представленные в предыдущих разделах этой главы данные свидетельствуют о существенных различиях в характере модифицирующего влияния геропротекторов на такие параметры неопластического процесса, как латентный период, частота, локализация, гистогенез и степень злокачествен-

ности. Среди факторов, определяющих эти различия, могут иметь значение как механизм действия геропротектора, так и особенности онкологической характеристики использованных в опытах животных.

В табл. 15.29 представлен перечень препаратов, которые в экспериментах увеличивали продолжительность жизни грызунов.

Основываясь на анализе кинетических особенностей вызываемого геропротекторами замедления процесса старения, Н. М. Эмануэль и Л. К. Обухова (Emanuel, Obukhova, 1978) предложили классификацию геропротекторов, согласно которой все средства, увеличивающие продолжительность жизни, можно разделить на три группы: I — геропротекторы, в равной степени увеличивающие продолжительность жизни всех членов популяции; II — геропротекторы, уменьшающие скорость вымирания долгоживущих особей, что приводит к существенному увеличению максимальной продолжительности жизни; III — геропротекторы, увеличивающие продолжительность жизни короткоживущей субпопуляции, тогда как максимальная продолжительность жизни не изменяется. В значительной мере соответственно типу замедления старения геропротекторы оказывают и различное влияние на спонтанный канцерогенез (рис. 15.17, табл. 15.30).

У мышей (как правило, инфицированных вирусом рака молочной железы) препараты, замедляющие старение по I типу, не изменяют частоту развития опухолей, а лишь увеличивают латентный период их развития. В то же время геропротекторы II типа, уменьшающие скорость старения, снижают и частоту развития опухолей (Anisimov, 1987). В развитии аденокарцином молочной железы у мышей этих линий можно выделить стадию инициации, в течение которой под влиянием вируса происходит трансформация нормальной клетки в опухолевую, и стадию промоции, реализация которой обусловлена возрастными генетически детерминированными гормонально-метаболическими и иммунологическими сдвигами. По-видимому, противоопухолевое действие большинства геропротекторов осуществляется именно на стадии промоции вирусного канцерогенеза в молочной железе. Лишь в отношении селена предполагается, что он способен угнетать репликацию вируса рака молочной железы. Важно отметить, что и другие антиоксиданты, например 2-меркаптоэтиламин или 2-этил-6-метил-3-оксипиридин, не влияли на частоту рака молочной железы, а лишь увеличивали латентный период опухолей (Anisimov, 1987).

У крыс спонтанный неопластический процесс определяется, по-видимому, реализацией генетической программы старения. Влияние экзогенных канцерогенных факторов (радиационный фон, вирусы, загрязненность корма, воды и воздуха химическими канцерогенами или их предшественниками и пр.), в принципе поддающихся контролю, носит более случайный характер. С этих позиций наблюдающиеся различия в характере действия геропротекторов на развитие спонтанных опухолей у крыс (см. табл. 15.30), по-видимому, определяются механизмом их собственно геропротекторного действия.

По этому принципу все они могут быть разделены на две группы. К первой группе можно отнести препараты, которые препятствуют случайным

Таблица 15.29

**Химические вещества и фармакологические препараты,
увеличивающие в эксперименте среднюю продолжительность жизни
лабораторных мышей и крыс**

Воздействие, препарат	Вид живот-ных	СПЖ, % к конт-ролю*	Авторы
Антиоксиданты			
2-меркаптоэтанол	Мыши	13	Heidrick et al., 1984
2-меркаптоэтиламин	»	26	Harman, 1994
Диметиламиноэтанол	»	49	Hochschild, 1973
Центрофеноксин	»	27	То же
Бутил-гидрокситолуол	»	44	Harman, 1994; Stenback et al., 1988
Этоксихин	»	25	Comfort et al., 1971
Коэнзим Q ₁₀	Крысы	12	Quiles et al., 2004
2-этил-6-метил-3-оксипиридин	Мыши	27	Эмануэль, 1975
β-каротин	»	4	Обухова и др., 2006
α-токоферол	»	0	Morley, Trainor, 2001
α-токоферол	»	40	Navarro et al., 2005
Антиоксидантная смесь (β-каротин, витамины С и Е, рутин, глюконат цинка, селенит натрия)	»	16	Газиев и др., 1997
Диета с низким содержанием глико-токсина (AGEs)	Мыши	15	Cai et al., 2007
Интермедиаты			
Нейронол (ЯК)	Мыши	12	Попович и др., 2003
Янтарнокислый натрий	Крысы	6	Фролькис, Мурадян, 1988
	Мыши	31**	Анисимов, Кондрашова, 1979
Нейротропные препараты			
Геровитал Н ₃	Мыши	10—12	Aslan et al., 1965
L-диоксифенилаланин (L-ДОФА)	»	28	Cotzias et al., 1974; Dilman, Anisimov, 1980
Дифенилгидантоин	Мыши	25	Dilman, Anisimov, 1980
	Крысы	6	Анисимов, 1980
Депренил	»	16—34	Kitani et al., 1994, 2002
Тиопролин	Мыши	23	Navarro et al., 2007
Гормоны и гормональные препараты			
Тироксин	Мыши	4	Ooka, Shinkai, 1986
Преднизолон	»	10	Forbes, 1975
Дегидроэпиандростерон	»	17	Schwartz et al., 1988
Мелатонин	»	5—25	Pierpaoli, Regelson, 1994; Anisimov et al., 2001
Антидиабетические препараты			
Фенформин	Мыши	21	Dilman, Anisimov, 1980
Буформин	Крысы	9	Анисимов, 1980

Таблица 15.29 (продолжение)

Воздействие, препарат	Вид животных	СПЖ, % к контролю*	Авторы
Метформин	Мыши	8—37	Anisimov et al., 2005, 2008
Метформин	»	20	Ma et al., 2007
Диабенол	»	6	Popovich et al., 2005
Пептидные препараты			
Эпиталамин	Мыши	11—31	Anisimov et al., 1982, 1989
	Крысы	25	Dilman et al., 1979
Эпиталон	Мыши	42**	Anisimov et al., 2001
Тималин	»	28	Anisimov et al., 1982
Тимоген	Крысы	10	Anisimov et al., 2000
Вилон	Мыши	7**	Anisimov et al., 2001
Дельтаран (DSIP)	»	19**	Попович и др., 2003
Энтеросорбенты			
Угольный энтеросорбент	Крысы	19	Фролькис, Мурадян, 1988
Энтеросорбент «Аквален»	Мыши	7	Anisimov et al., 1998
Растительные препараты, адаптогены			
Женьшень	Мыши	21	Bittles et al., 1979
Гинкго билоба (EGb 761)	Крысы	17	Winter, 1998
Прочие препараты			
Оливомидин	Крысы	9	Фролькис, Мурадян, 1988
Этилендиаминотетраацетат (ЭДТА)-Na ₂	»	18—35	Дубина, Разумович, 1975

Примечание. * — приведены значения, имевшие статистически достоверные отличия от контроля; ** — максимальная продолжительность жизни.

повреждениям макромолекул, т. е. средства, предложенные на основании положений теории «ошибок», которая рассматривает процесс старения как следствие суммации стохастических повреждений. Вторую группу составят препараты или воздействия, замедляющие процесс реализации генетической программы старения и формирования возрастной патологии.

Наиболее типичными представителями средств первой группы являются антиоксиданты. Их геропротекторный и противоопухолевый эффект во многом зависит от возраста, в котором их начинают применять, и находится в обратной зависимости от дозы повреждающего агента. Предполагается, что антиоксиданты не замедляют собственно процесс старения, а угнетают некоторые факторы внешней среды, снижающие выживаемость контрольных животных (например, уменьшая количество свободных радикалов в корме) (Kohn, 1971). Тормозящее развитие новообразований действие антиоксидантов более отчетливо проявляется при воздействии канцерогенных агентов, например химических канцерогенов (Anisimov, 1987).

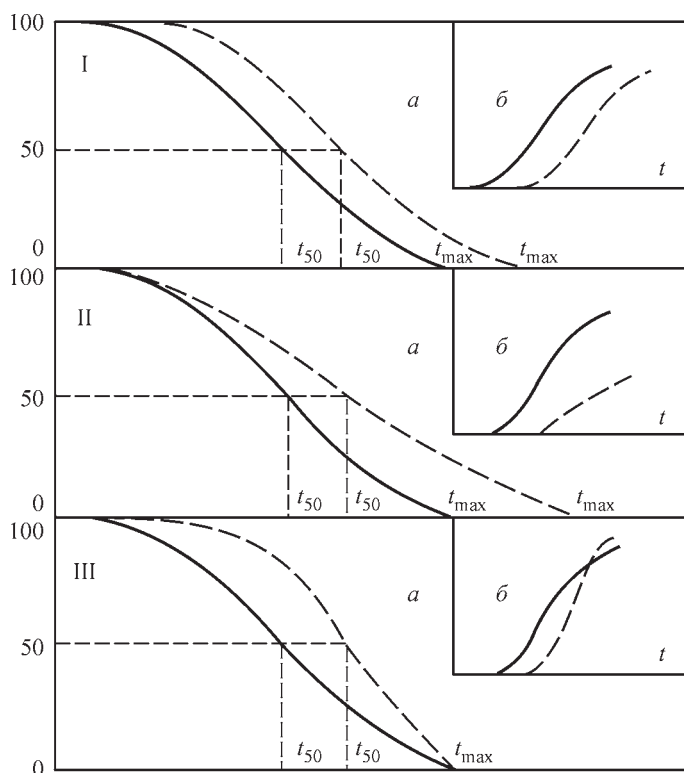


Рис. 15.17. Типы замедления старения (а) и влияния геропротекторов (б) на развитие спонтанных новообразований (Anisimov, 1983).

По оси абсцисс — возраст; по оси ординат: а — количество животных, %; б — количество животных с опухолями, %. Сплошная линия — контроль; штриховая линия — введение геропротектора.

Вторую группу геропротекторов представляют антидиабетические бигуаниды фенформин и буформин, препараты эпифиза, а также ограниченная по калорийности диета. Эти воздействия оказывают многообразное влияние на гормонально-метаболические и иммунологические изменения в организме и, нормализуя их, оказывают противоопухолевый эффект (см. выше). Важно отметить, что эти воздействия оказывают также отчетливый ингибирующий эффект на канцерогенез, индуцируемый рядом химических канцерогенов и ионизирующей радиацией (Anisimov, 1987, 1998, 2001a). Конечно, подразделение геропротекторов на эти две группы довольно условно. Так, было показано, что некоторые антиоксиданты способны усиливать иммунный ответ у старых мышей. В то же время фенформин, снижая окисление жирных кислот, возможно, обладает свойствами антиоксиданта.

Сопоставление данных о типе замедления старения и характере влияния геропротекторов на канцерогенез позволяет предположить, что показатель частоты опухолей в определенном возрасте есть функция скорости старения. Учитывая, что зависимость между смертностью и возрастом но-

Таблица 15.30

Влияние геропротекторов на развитие опухолей у лабораторных грызунов

Тип замедления старения	Геропротектор	Влияние на развитие новообразований	
		латентный период опухолей	частота опухолей
I	2-меркаптоэтиламин	Увеличивается	Не изменяется
	2-этил-6-метил-3-оксипиридин	»	» »
	Прокаин (геровитал)	Не изменяется	» »
	Депренил	» »	» »
II	Ограничение калорийности питания	Увеличивается	Уменьшается
	Диета с дефицитом триптофана	Нет данных	»
	Антидиабетические бигуаниды	Увеличивается	»
	Леводопа	Не изменяется	»
	Дифенин	» »	»
	Янтарная кислота	» »	»
	Тималин, тимоген, вилон	Увеличивается	»
	Эпиталамин, эпиталон	»	»
III	Селен	Нет данных	Увеличивается
	ЭДТА	»	»
	Окись трития	Нет данных	»
	Токоферол (витамин Е)	Увеличивается	»
	Мелатонин	»	Уменьшается; увеличивается у некоторых линий

сит экспоненциальный характер, а также то обстоятельство, что аналогичная зависимость показана между частотой опухолей и возрастом, мы рассчитали величину корреляции между параметрами, характеризующими скорость старения и возникновения опухолей у животных (Anisimov, 1987). Была обнаружена высокая степень корреляции между скоростью старения популяции и частотой новообразований, тогда как положительной корреляции между частотой спонтанных опухолей и средней продолжительностью жизни обнаружено не было. Полученные результаты позволяют прийти к выводу о существовании прямой зависимости частоты и скорости возникновения опухолей от скорости старения популяции, безотносительно к тому, подвергались животные воздействию геропротекторов или нет. Учитывая указанную выше зависимость между частотой опухолей и скоростью старения, а также данные о том, что факторы внешней среды, способствующие возникновению опухолей (избыточное питание и освещение, химические канцерогены, ионизирующая радиация и др.), могут вызывать преждевременное старение, можно предполагать, что скорость старения в этих случаях есть функция дозы канцерогенного воздействия.

Представленные данные позволяют, на наш взгляд, высказать предположение о возможной причине наблюдаемого в нашем веке увеличения забо-

леваемости. Было замечено, что кривая выживаемости для человеческой популяции в первой половине XX века приобретала все более прямоугольный характер (Yashin et al., 2002). Это обусловлено прежде всего уменьшением детской смертности и смертности в молодом возрасте от туберкулеза, инфекций и некоторых других заболеваний, что привело к значительному увеличению средней продолжительности жизни людей. Однако показатель максимальной продолжительности жизни человека остается неизменным в течение многих столетий. Таким образом, наблюдаемый у человека тип изменения кривой выживаемости соответствует III типу замедления старения по классификации Н. М. Эмануэля и Л. К. Обуховой. В эксперименте и эпидемиологических наблюдениях это соответствует увеличению к старости заболеваемости злокачественными новообразованиями. Другими словами, за увеличение продолжительности жизни, достигаемое снижением детской и юношеской смертности, человечество «расплачивается» в старости увеличением вероятности развития опухолей и некоторых других болезней цивилизации, например атеросклероза и сахарного диабета. Рассматривая указанные закономерности с точки зрения представлений многостадийной модели канцерогенеза, можно прийти к выводу, что геропротекторы того или иного типа могут замедлять или увеличивать скорость перехода клетки, экспонированной к канцерогену, из одного состояния в другое. Если это так, то эффективность геропротекторов как средств, предупреждающих развитие новообразований, будет снижаться по мере увеличения возраста, в котором было начато их применение. Такому выводу соответствуют результаты ряда экспериментов (Anisimov, 1987, 1998). Напротив, при синдромах преждевременного старения у человека или применении в эксперименте средств, ускоряющих его, наблюдается увеличение частоты развития новообразований. Важно подчеркнуть, что геропротекторы, замедляющие старение по второму типу, оказывают свое действие, прежде всего влияя на основные регуляторные системы организма — нервную, эндокринную и иммунную, тем самым замедляя возрастные изменения в микроокружении клеток, подвергающихся повреждениям случайными или индуцированными канцерогенами агентами.

15.19. ДВЕ СТРАТЕГИИ КЛЕТКИ И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

Все равно, по какой дороге идти. Куда-нибудь ты наверняка попадешь, если будешь идти достаточно долго.

Льюис Кэрролл. Алиса в Стране чудес

На рис. 15.18 можно видеть, что в организме могут реализоваться две стратегии развития стволовых клеток. Одна стратегия заключается в ее дифференцировке и старении и в конечном счете индивидуальной гибели (апоптотической или некротической). При достижении какого-то предела

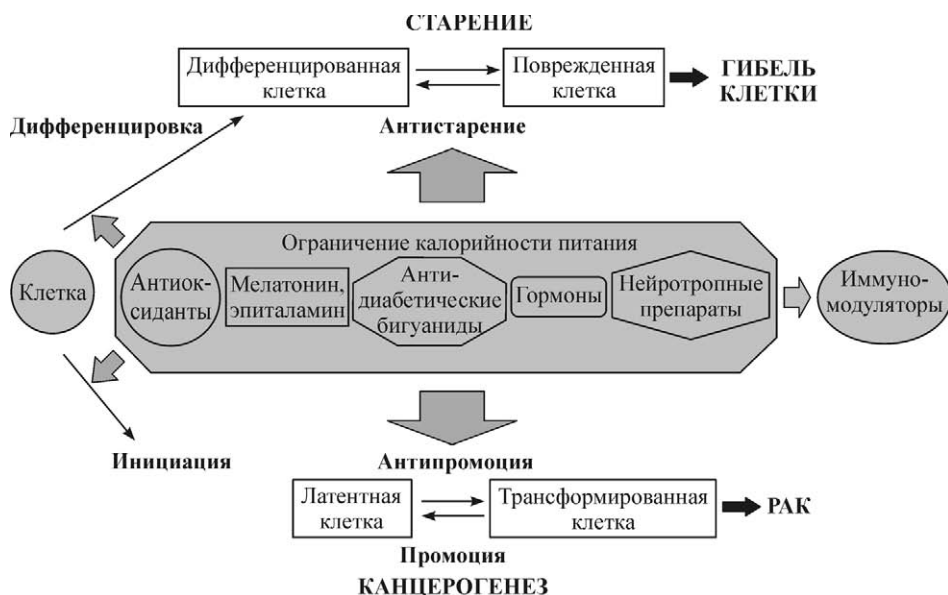


Рис. 15.18. Влияние геропротекторов на старение и канцерогенез (Anisimov, 2001).

компенсаторных возможностей организма (факторов антистарения) поддерживать тканевую и функциональную гомеостаз в жизненно важных органах наступает гибель всего организма. Другая стратегия стволовой клетки, при условии воздействия экзогенных или эндогенных повреждающих факторов, может реализоваться в ее дедифференцировке, иммортализации и развитии клона неопластических клеток и опухоли, также приводящей организм к гибели. Обе стратегии представляют собой многостадийный процесс, многие этапы которого в отношении канцерогенеза достаточно хорошо охарактеризованы (Anisimov, 1987, 1998, 2003), тогда как в отношении старения нуждаются в серьезном исследовании и формализации. Представленная довольно упрощенная схема позволяет понять, почему воздействия, направленные на предотвращение тех или иных факторов, ускоряющих старение (или, напротив, стимуляцию факторов антистарения), по-разному влияя на гомеостатическое равновесие в тканях и в организме в целом, могут способствовать или препятствовать развитию новообразований.

Сегодня очевидно, что дальнейший прогресс современной профилактической медицины невозможен без принципиального изменения подхода к охране здоровья и увеличению продолжительности жизни человека. В условиях бурной индустриализации, урбанизации и нарастающего загрязнения окружающей среды можно надеяться лишь на частичное ослабление неблагоприятного воздействия этих факторов на организм. Достижение более существенного эффекта потребует решения серьезных научно-технических задач и значительных экономических затрат. В реализации концепции «здо-

Таблица 15.31

**Фармакологические препараты,
геропротекторная эффективность которых для человека доказана
в клинике Института геронтологии АМН Украины
(Коркушко и др., 2002)**

Геропротекторы	Состав геропротекторов
Геровитал Н ₃ (витамин Н ₃ по Аслан)	Новокаин
Декамевит	Поливитаминовый комплекс
Квадевит	То же
Новокаин в комбинации с квадевитом	» »
Взвесь плаценты, экстракт плаценты	—
Рикавит	Витамины, глутаминовая кислота, рибоксин, калий
АЦС	Антиретиккулярная цитотоксическая сыворотка по Богомольцу
Тималин	Полипептидный препарат вилочковой железы
Эпиталамин	Полипептидный препарат шишковидной железы
Спленин	Экстракт из селезенки
Метаболический комплекс	10 витаминов, антиоксиданты, соли калия и магния, аминокислоты
АТФ-ЛОНГ	АТФ, ионы магния и калия, гистидин

рового старения» или «благополучного» старения, рассматриваемой экспертами ООН как один из основных приоритетов «Программы научных исследований по проблемам старения в XXI веке», важное значение придается изменению «стиля жизни» человека (диетических привычек, времени начала половой жизни, отказу от употребления алкоголя и табака и др.), что уже в наше время может оказаться весьма эффективным в снижении заболеваемости раком и, следовательно, в увеличении продолжительности жизни (Montesano, Hall, 2001). Однако несомненно, что применение воздействий, нормализующих возрастные гормонально-метаболические и иммунологические изменения и тем самым замедляющих 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 препараты шишковидной железы, в частности эпиталамин и эпиталон, а также ограничение калорийности питания и средства, имитирующие его (например, антидиабетические бигуаниды, заменители сахара, возможно, анорексанты). Некоторые данные, свидетельствующие о снижении риска развития новообразований молочной железы и предстательной железы у лиц, длительно получавших замедляющие старение препараты (включая тиреоидные гормоны, ДГЭА, мелатонин и др.), недавно представленные Т. Hertoghe и соавт. (2006), внушают оптимизм, но, несо-

менно, нуждаются в подтверждении. 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. В табл. 15.31 приведен перечень геропротекторов, эффективность которых подтверждена клиническими испытаниями (Коркушко и др., 2002).

Л и т е р а т у р а

Алимова И. Н., Анисимов В. Н., Берштейн Л. М. и др. Антидиабетический препарат метформин подавляет рост клеток рака молочной железы человека *in vitro*. // *Вопр. онкол.* 2007. Вып. 53. Приложение 1. С. 5—6.

Анисимов В. Н. Изменения уровня биогенных аминов в головном мозге лабораторных животных и человека в процессе развития и старения // *Успехи физиол. наук.* 1979. Т. 10, № 1. С. 54—75.

Анисимов В. Н. Влияние буформина и дифенина на продолжительность жизни, эстральную функцию и частоту спонтанных опухолей у самок крыс // *Вопр. онкол.* 1980. Т. 26. С. 42—48.

Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. 468 с.

Анисимов В. Н. Медицина антистарения: состояние и перспективы // *Вестник эстет. мед.* 2008. Т. 7, № 1. С. 4—12.

Анисимов В. Н., Кондрашова М. Н. Влияние янтарной кислоты на частоту спонтанных опухолей и продолжительность жизни у мышей C3H/Sn // *Докл. АН СССР.* 1979. Т. 248. С. 1242—1245.

Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х. Влияние полипептидного препарата эпифиза на продолжительность жизни и частоту спонтанных опухолей у старых самок крыс // *ДАН СССР.* 1991. Т. 319. С. 250—253.

Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Дильман В. М. Снижение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию эстрогенов под влиянием экстракта эпифиза у старых самок крыс // *Докл. АН СССР.* 1973. Т. 213. С. 483—486.

Анисимов С. В., Богилер К. Р., Анисимов В. Н. Изучение влияния мелатонина на экспрессию генов в сердце мышей с помощью микрочиповой технологии // *Докл. РАН.* 2002. Т. 383. С. 276—281.

Болдырев А. А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. М.: Изд-во МГУ, 1998. 320 с.

Бондарев И. Э., Бутюгов А. А., Смирнова Т. Д. и др. Индукция теломеразной активности и элонгация теломер пептидом эпителин в соматических клетках человека // *Мед. иммунология.* 2003. Т. 5, № 3—4. С. 193—194.

Веснушкин Г. М., Плотникова Н. А., Семенченко А. В., Анисимов В. Н. Мелатонин угнетает канцерогенез легких, индуцируемый уретаном у мышей // *Вопр. онкол.* 2006. Т. 52, № 12. С. 164—168.

Веснушкин Г. М., Плотникова Н. А., Анисимов В. Н. Угнетающее влияние мелатонина на канцерогенез кожи, индуцируемый бенз(а)пиреном у мышей // *Вопр. онкол.* 2007. Т. 53, № 1. С. 60—65.

Виноградова И. А., Букалев А. В., Забежнинский М. А. и др. Влияние светового режима и мелатонина на гомеостаз, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс // *Успехи геронтол.* 2007. Т. 20, № 4. С. 40—47.

Виноградова И. А., Букалев А. В., Забежнинский М. А. и др. Влияние пептида Ala-Glu-Asp-Gly на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс при различных световых режимах // *Бюлл. экспер. биол. мед.* 2007а. № 12. С. 676—681.

Виноградова И. А., Букалев А. В., Забежинский М. А. и др. Геропротекторный эффект пептида Ala-Glu-Asp-Gly у самцов крыс, содержащихся при различных режимах освещения // Бюлл. exper. биол. мед. 2008. Т. 145. С. 455—460.

Газиев А. И., Ушакова Т. Е., Подлуцкий А. Я. и др. Диетические антиоксиданты увеличивают продолжительность жизни мышей, снижают частоту мутаций и увеличивают экспрессию защитных генов // Успехи геронтол. 1997. Т. 1. С. 80—84.

Голубев А. Г. Биохимия продления жизни // Успехи геронтол. 2003. Т. 12. С. 57—75.

Дильман В. М. Четыре модели медицины. М.: Медицина, 1987. 288 с.

Дубина Т. Л., Разумович А. Н. Введение в экспериментальную геронтологию. Минск: Наука и техника, 1975. 168 с.

Кольтовер В. К. Надежность электронного транспорта в биологических системах и роль свободных радикалов кислорода в старении // Проблемы управления. 2004. № 4. С. 40—45.

Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М., Шатило В. Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука. 2002. 202 с.

Москалев Ю. И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 464 с.

Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб.: Наука, 1996. 74 с.

Обухова Л. К. Химические геропротекторы и проблема увеличения продолжительности жизни // Успехи химии. 1975. Т. 44. С. 1914—1925.

Обухова Л. К., Эмануэль Н. М. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов // Успехи химии. 1983. Т. 52. С. 353—372.

Попович И. Г., Войтенков Б. О., Анисимов и др. Влияние пептида дельта-сна на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей // Доклады РАН. 2003. Т. 388. С. 1—3.

Прудченко И. А., Михалева И. И. Проблема эндогенности пептида дельта-сна // Успехи совр. биол. 1994. Т. 114. С. 728—740.

Розенфельд С. В., Того Е. Ф., Михеев В. С. и др. Влияние эпигаллона на частоту хромосомных повреждений у мышей SAM с ускоренным старением // Бюл. exper. биол. мед. 2002. Т. 133. С. 320—322.

Романенко В. И. Мелатонин как возможный эндогенный лейкозогенный (бластомогенный) агент // Гематол. трансфузиол. 1983. № 2. С. 47—50.

Соловьева А. С., Блюхтерова Н. В., Жижина Г. Л., Обухова Л. К. Влияние бета-каротина и коэнзима Q₁₀ на продолжительность жизни и эндогенное окисление ДНК при радиационном и физиологическом старении мышей // Цитология. 1999. Т. 41. С. 790.

Стуков А. Н. Элеутерококк и спонтанный лейкоз у мышей // Вопр. онкол. 1965. № 12. С. 64—65.

Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Экспериментальные пути продления жизни. Л.: Наука, 1988. 248 с.

Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Старение, эволюция и продление жизни. Киев: Наукова думка, 1992. 336 с.

Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Геропротекторная эффективность тималина и эпигаламина // Успехи геронтол. 2002. Т. 10. С. 74—84.

Черкес Л. А., Антекар С. Г., Волгарев М. Н. Опухоли печени, вызванные селеном // Бюл. exper. биол. мед. 1962. Т. 53, № 3. С. 78—83.

Эмануэль Н. М. Некоторые молекулярные механизмы и перспективы профилактики старения // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1975. № 4. С. 785—794.

Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / Под ред. М. Н. Кондрашовой, Ю. Г. Каминского, Е. И. Маевского. Пушкино: ИТЭБФ РАН, 1997. 300 с.

Alarcon de la Lastra C., Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: mechanisms and clinical implications // Mol. Nutr. Food Res. 2005. Vol. 49. P. 405—430.

Aleisa A. M., Al-Rejaie S. S., Bakheet S. A. et al. Effect of metformin on clastogenic and biochemical changes induced by adriamycin in Swiss albino mice // Mutat. Res. 2007. Vol. 634. P. 93—100.

Ames B. N. Micronutrients prevent cancer and delay aging // *Toxicol. Lett.* 1998. Vol. 102. P. 5—18.

Anisimov V. N. Age as a risk factor in multistage carcinogenesis / *Comprehensive Geriatric Oncology* // Eds L. Balducci, G. H. Lyman, W. B. Ershler. Amsterdam: Harwood Acad. Publ. 1998. P. 157—178.

Anisimov V. N. Antidiabetic drugs in aging and cancer: results and perspectives // *The Open Aging J.* 2008. Vol. 2. P. 36—48.

Anisimov V. N. *Carcinogenesis and Aging*. Vols. 1 & 2. Boca Raton: CRC Press, 1987. 165 p; 148 p.

Anisimov V. N. Life span extension and cancer risk: myths and reality // *Exp. Gerontol.* 2001. Vol. 36. P. 1101—1136.

Anisimov V. N. Insulin/IGF-1 signaling pathway driving aging and cancer as a target for pharmacological intervention // *Exp. Gerontol.* 2003. Vol. 38. P. 1041—1049.

Anisimov V. N. Premature ageing prevention: limitations and perspectives of pharmacological interventions // *Current Drug Res.* 2006. Vol. 7. P. 1485—1504.

Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Carcinogenesis and aging. IV. Effect of low-molecular weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice // *Mech. Ageing Dev.* 1982. Vol. 19. P. 245—258.

Anisimov V. N., Loktionov A. S., Khavinson V. K., Morozov V. G. Effect of low-molecular-weight factors of thymus and pineal gland on life span and spontaneous tumour development in female mice of different age // *Mech. Ageing Dev.* 1989. Vol. 49. P. 245—257.

Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Twenty years of study on effects of pineal peptide preparation: Epithalamin in experimental gerontology and oncology // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994. Vol. 719. P. 483—493.

Anisimov V. N., Mylnikov S. V., Oparina T. I., Khavinson V. Kh. Effect of melatonin and pineal peptide preparation epithalamin on life span and free radical oxidation in *Drosophila melanogaster* // *Mech. Ageing Dev.* 1997. Vol. 97. P. 81—91.

Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. Melatonin and colon carcinogenesis: I. Inhibitory effects of melatonin on development of intestinal tumors induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats // *Carcinogenesis*. 1997a. Vol. 18. P. 1549—1553.

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. Vol. 103. C. 123—132.

Anisimov V. N., Zabezhinski M. A., Popovich I. 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. Vol. 156. P. 199—205.

Anisimov V. N., Zabezhinski M. A., Popovich I. G. Prevention of spontaneous and chemical-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.* 1998a. Vol. 126. P. 23—28.

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. Vol. 1. P. 55—59.

Anisimov V. N., Zabezhinski M. A., Popovich I. 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.* 2000a. Vol. 156. P. 199—205.

Anisimov V. N., Arutjunyan A. V., Khavinson V. Kh. Effect of pineal peptide preparation Epithalamin on free radical processes in animals and humans // *Neuroendocr. Lett.* 2001. Vol. 22. P. 9—18.

Anisimov V. N., Khavinson V. K., Mikhalski A. I., Yashin A. I. Effect of synthetic thymic and pineal peptides on biomarkers of ageing, survival and spontaneous tumour incidence in female CBA mice // *Mech. Ageing Dev.* 2001a. Vol. 122. P. 41—68.

Anisimov V. N., Zavarzina N. Y., Zabezhinski M. A. et al. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice // *J. Gerontol. Biol. Sci.* 2001b. Vol. 56A. P. B311—B323.

Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. Inhibitory effect of peptidic Epitalon in colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats // *Cancer Lett.* 2002. Vol. 183. P. 1—8.

Anisimov V. N., Alimova I. N., Baturin D. A. et al. Dose-dependent effect of melatonin on life span and spontaneous tumor incidence in female SHR mice // *Exp. Gerontol.* 2003. Vol. 38. P. 449—461.

Anisimov V. N., Alimova I. N., Baturin D. A. et al. The effect of melatonin treatment regimen on mammary adenocarcinoma development in HER-2/neu transgenic mice // *Int. J. Cancer.* 2003a. Vol. 103. P. 300—305.

Anisimov V. N., Semenchenko A. V., Yashin A. I. Insulin and longevity: antidiabetic biguanides as geroprotectors // *Biogerontology.* 2003. Vol. 4. P. 297—307.

Anisimov V. N., Bernstein L. M., Egormin P. A. et al. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Exp. Gerontol.* 2005. Vol. 40. P. 685—693.

Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 1757. P. 573—589.

Anisimov V. N., Bernstein L. M., Egormin P. A. et al. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice // *Cell Cycle.* 2008. Vol. 7. P. 1—5.

Aslan A., Vrableescu A., Domilescu C. et al. Long-term treatment with procaine (gerovital H₃) in albino rats // *J. Gerontol.* 1965. Vol. 20. P. 1—8.

Azzisi A., Davies K., Kelly F. Free radical biology — terminology and critical thinking // *FEBS Lett.* 2004. Vol. 558. P. 3—6.

Babich H. Butylated hydroxytoluene (BHT): a review // *Environ. Res.* 1982. Vol. 29. P. 1—29.

Bakaev V. V. Effect of 1-butylbiguanide hydrochloride on the longevity in the nematode *Caenorhabditis elegans* // *Biogerontology.* 2002. Vol. 3, Suppl. 1. P. 23—24.

Bakaev V. V., Efremov A. V., Anisimov V. N. An attempt to slow aging in *C. elegans*. 8. Melatonin reduces life span of *C. elegans* // *The Worm Breeder Gazette.* 1997. Vol. 15, N 1. P. 36.

Bartsch C., Bartsch H. Effects of melatonin and constant light on the development of spontaneous endometrial carcinomas in aging BDII/Han rats appear to be exerted by modulating maturation of the reproductive system // *Z. Gerontol. Geriatrie.* 1999. Bd 32, Suppl. 2. P. II/5.

Bartsch C., Bartsch H., Blask D. E. et al. (eds.). *The Pineal Gland and Cancer. Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy.* Berlin: Springer, 2001. 578 p.

Baturin D. A., Alimova I. N., Anisimov V. N. et al. Effect of light regime and melatonin on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice is related to a downregulation of HER-2/neu gene expression // *Neuroendocrinol. Lett.* 2001. Vol. 22. P. 439—445.

Baulieu E. E., Thomas G., Legrain S. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. Vol. 97. P. 4279—4284.

Baur J. A., Sinclair D. A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence // *Nature Rev. Drug Discovery.* 2006. Vol. 5. P. 493—506.

Baur J. A., Pearson K. J., Price N. I. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet // *Nature.* 2006. Vol. 444. P. 337—342.

Bellamy D. Long-term action of prednisolone phosphate on a strain of short-lived mice // *Exp. Gerontol.* 1968. Vol. 3. P. 327—333.

Bernstein L. M. Clinical usage of hypolipidemic and antidiabetic drugs in the prevention and treatment of cancer // *Cancer Lett.* 2005. Vol. 224. P. 203—212.

Bittles A. H., Fulder S. J., Grant E. C., Nicholls M. R. The effect of ginseng on lifespan and stress responses in mice // *Gerontology.* 1979. Vol. 25. P. 125—131.

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 // *J. Amer. Med. Assoc.* 2007. Vol. 297. P. 842—857.

Blackett A. D., Hall D. A. The effects of vitamin E on mouse fitness and survival // *Gerontology.* 1981. Vol. 27. P. 133—139.

Blagosklonny M. V. An anti-aging drug today: from senescence-promoting genes to anti-aging pill // *Drug Discovery Today.* 2007. Vol. 12. P. 218—224.

Broue F., Liere P., Kenyon C., Baulieu E.-E. A steroid hormone that extends the lifespan of *Caenorhabditis elegans* // *Aging Cell*. 2007. Vol. 6. P. 87—94.

Butler R. N., Fossel M., Harman M. *et al.* Is there an antiaging medicine? // *J. Gerontol. Biol. Sci.* 2002. Vol. 57A. P. B333—B338.

Buzzai M., Jones R. G., Amaravadi R. K. *et al.* Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. P. 6745—6752.

Cai W., Ho J. C., Zhu L. *et al.* Reduced oxidant stress and extended lifespan in mice exposed to a low glycotoxin diet. Association with increased AGER1 expression // *Am. J. Pathol.* 2007. Vol. 170. P. 1893—1902.

Caraci F., Chisari M., Frasca G. *et al.* Effects of phenformin on the proliferation of human tumor cell lines // *Life Sci.* 2003. Vol. 74. P. 643—650.

Clapp N. K., Satterfield L. C., Bowles N. D. Effects of the antioxidant butylated hydroxy-toluene (BHT) on mortality in BALB/c mice // *J. Gerontol.* 1979. Vol. 34. P. 497—501.

Clemens J. A., Amenomori Y., Jenkins T., Meites J. Effects of hypothalamic stimulation, hormones, and drugs on ovarian function in old female rats // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1969. Vol. 132. P. 561—563.

Comfort A., Youhotsky-Gore I., Pathmanathan K. Effect of ethoxyquin on the longevity of C3H mice // *Nature (London)*. 1971. Vol. 229. P. 254—255.

Conti A., Maestroni G. J. Melatonin rhythms in mice: role in autoimmune and lymphoproliferative diseases // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 840. P. 395—410.

Corpas E., Harman S. M., Pineyro M. A. *et al.* Continuous subcutaneous infusions of growth hormone (GH) releasing hormone 1—44 for 14 days increase GH and insulin-like growth factor-I levels in old men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 76. P. 134—138.

Correia A. S., Anisimov S. V., Li J.-Y., Brundin P. Stem cell-based therapy for Parkinson's disease // *Ann. Med.* 2005. Vol. 37. P. 1—12.

Cotzias G. C., Miller S. T., Nicholson A. R. *et al.* Prolongation of the life-span in mice adapted to large amounts of L-Dopa // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1974. Vol. 71. P. 2466—2469.

Cummings D. E., Merriam G. R. Growth hormone therapy in adults // *Annu. Rev. Med.* 2003. Vol. 54. P. 513—533.

Cutler R. Oxidative stress: its potential relevance to human disease and longevity determinants // *Age*. 1995. Vol. 18. P. 91—96.

Dedeoglu A., Cormier K., Payton S. *et al.* Preliminary studies of a novel bifunctional metal chelator targeting Alzheimer's amyloidogenesis // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. P. 1641—1649.

Deerberg F., Bartsch C., Pohlmeier G., Bartsch H. Effect of melatonin and physiological epiphysectomy on the development of spontaneous endometrial carcinoma in BDII/HAN rats // *Cancer Biother Radiopharmacol.* 1997. Vol. 12. P. 420.

Dilman V. M. Development, Aging and Disease. A New Rationale for an Intervention Strategy. Chur: Harwood Academic Publ., 1994. 387 p.

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. Vol. 26. P. 241—245.

Dilman V. M., Anisimov V. N. Potentiation of antitumor effect of cyclophosphamide and hydrazine sulfate by treatment with the antidiabetic agent, 1-phenethylbiguanide (phenformin) // *Cancer Lett.* 1979. Vol. 7. P. 357—361.

Dilman V. M., Anisimov V. N., Ostroumova M. N. *et al.* Increase in lifespan of rats following polypeptide pineal extract treatment // *Exp. Pathol.* 1979. Vol. 17, N 9. P. 539—545.

Emanuel L. M., Obukhova L. K. Types of experimental delay in aging patterns // *Exp. Gerontol.* 1978. Vol. 13. P. 25—29.

Ernst E. Intangible principles of good research in complementary and alternative medicine // *Altern. Ther. Health Med.* 2002. Vol. 8. P. 22.

Eurich D. T., Majumdar S. R., McAlister F. A. *et al.* Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. P. 2345—2351.

Evans J. M. M., Donnelly L. A., Emslie-Smith A. M. et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *Br. Med. J.* 2005. Vol. 330. P. 1304—1305.

Evason K., Huang C., Yamben I., Covey D. F., Kornfeld K. Anticonvulsant medications extend worm life-span // *Science*. 2005. Vol. 307. P. 258—262.

Everitt A. V., Seedsman N. J., Jones F. The effects of hypophysectomy and continuous food restriction, begun at ages 70 and 400 days, on collagen aging, proteinuria, incidence of pathology and longevity in the male rat // *Mech. Ageing Dev.* 1980. Vol. 12. P. 161—172.

Fabris N. Neuroendocrine-immune interactions: a theoretical approach of aging // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1991. Vol. 12. P. 212—230.

Ferrari C. K. B. Functional foods, herbs and nutraceuticals: towards biochemical mechanisms of healthy aging // *Biogerontology*. 2004. Vol. 5. P. 275—289.

Forbes W. F. The effect of prednisolone phosphate on the life-span of DBA/2J mice // *Exp. Gerontol.* 1975. Vol. 10. P. 27—29.

Formica J. V., Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related biflavonoids // *Food Chem. Toxicol.* 1995. Vol. 33. P. 1061—1080.

Frolkis V. V. Hypothalamic mechanisms of aging and anti-aging // *Neurophysiology*. 1999. Vol. 31. P. 3—7.

Gaziev A. I., Sologub R. G., Fomenko L. A. et al. Effect of vitamin-antioxidant micronutrients on the frequency of spontaneous and in vitro γ -ray-induced micronuclei in lymphocytes of donors: the age factors // *Carcinogenesis*. 1996. Vol. 7. P. 493—499.

Graf M. V., Kastin A. J. Delta-sleep-inducing peptide (DSIP): an update // *Peptides*. 1986. Vol. 7. P. 1165—1187.

Harman D. Extending functional life span // *Exp. Gerontol.* 1998. Vol. 33. P. 95—112.

Harman D. Free-radical theory of aging: increasing the functional life span // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994. Vol. 717. P. 257—266.

Hefti F. F., Bales R. Regulatory issues in aging pharmacology // *Aging cell*. 2006. Vol. 5. P. 3—8.

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. Vol. 27. P. 341—358.

Hertoghe T. M., Lhermitte M. C., Dalle C. et al. Lower incidence of overall, breast and prostate cancer in women and men treated with a combination of anti-ageing therapies, including hormone therapies // *Brit. Anti-Ageing Med. J.* 2006. N 4. P. 20—25.

Heston W. E. Testing the antifertility drug Enovid for carcinogenesis in five strains of mice // *J. Toxicol. Environ. Health*. 1976. Suppl. 1. P. 257—266.

Hipkiss A. Glycation, ageing and carnosine: are carnivorous diets beneficial? // *Mech. Ageing Dev.* 2005. Vol. 126. P. 1034—19039.

Hirokawa K., Utsuyama M. Animal models and possible human application of immunological restoration in the elderly // *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. P. 1055—1063.

Hochschild R. Effect of dimethylaminoethyl p-chlorophenoxyacetate on the life span of male Swiss Webster Albino mice // *Exp. Gerontol.* 1973. Vol. 8. P. 177—183.

Hofecker G., Skalicky M., Kment A., Niedermuller H. Models of the biological age of the rat. I, A factor model of age parameters // *Mech. Ageing Dev.* 1980. Vol. 14. P. 345—359.

Hofecker G., Strasser A., Niedermuller H., Gabler C. Revitalization and lifespan extension by xenogenic fetal materials // *Extending the Lifespan. Biotechnical, Gerontological, and Social Problems* / Eds K. Sames, S. Sethe, A. Stolzing. Munster: Lit Verlag, 2005. P. 181—196.

Howes R. M. The free radical fantasy: a panoply of paradoxes // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1067. P. 22—26.

Howitz K. T., Bitterman K. J., Cohen H. Y. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. 2003. Vol. 425. P. 191—196.

Huang H. H., Kissane J. Q., Hawrylewicz E. J. Restoration of sexual function and fertility by fetal hypothalamic transplant in impotent aged male rats // *Neurobiol. Aging*. 1987. Vol. 8. P. 465—472.

IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 21. Sex Hormones (II). Lyon: IARC, 1979. 583 p.

- Ingram D. K., Zhu M., Mamczarz J. et al. Calorie restriction mimetics: an emerging research field // *Aging Cell*. 2006. Vol. 5. P. 97—108.
- Izmaylov D. M., Obukhova L. K. Geroprotector effectiveness of melatonin: investigation of lifespan of *Drosophila melanogaster* // *Mech. Ageing Dev.* 1999. Vol. 106. P. 233—240.
- Jafari M., Khodayari B., Felgner J. et al. Pioglitazone: an anti-diabetic compound with anti-aging properties // *Biogerontology*. 2007. Vol. 8. P. 639—651.
- Jialal I., Devaraj S. Antioxidants and atherosclerosis: don't throw out the baby with the bath water // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 926—928.
- Jin H. K., Carter J. E., Huntley G. W., Schuchman E. H. Intracerebral transplantation of mesenchymal stem cells into acid sphingomyelinase-deficient mice delays the onset of neurological abnormalities and extends their life span // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. P. 1183—1191.
- Jourdan D., Piec I., Gaulier J.M. et al. Effect of fenfluramine on caloric intake and macronutrient selection in Lou/c rats during aging // *Neurobiol. Aging*. 2003. Vol. 24. P. 67—76.
- Khansari D. H., Gustad T. Effect of long-term, low-dose growth hormone therapy on immune function and life expectancy of mice // *Mech. Ageing Dev.* 1991. Vol. 57. P. 87—100.
- Khavinson V. Kh. Peptides and Ageing // *Neuroendocrinol. Lett.* 2002. Vol. 23. Suppl. 3. P. 11—144.
- Khavinson V., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys // *Neuroendocrinol. Lett.* 2001. Vol. 22. P. 251—254.
- 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. Vol. 717. P. 60—71.
- Kitani K., Kanai S., Miyasaka K. et al. Dose-dependence of life span prolongation of F344/DuCrj rats injected with (–)deprenyl // *Biogerontology*. 2005. Vol. 5. P. 297—302.
- Kitani K., Minami C., Isobe K. et al. Why (–) deprenyl prolongs survival of experimental animals: Increase of anti-oxidase enzymes in brain and other body tissues as well as mobilization of various humoral factors may lead to systemic anti-aging effect // *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. P. 1087—1100.
- Kment A. Tierexperimentelle Untersuchungen zum Revitalisierungsproblem // *Wien Tierarztl. Mschr.* 1963. Bd 50. S. 112—126.
- Kment A., Leibetseder J., Lechner E. Quantitative elektronenmikroskopische Studien an Lebermitochondrien der Ratte nach Injektionen von Placenta- oder Hodebgeewe // *Wien Tierarztl. Mschr.* 1966. Bd 53. S. 435—440.
- Kohn R. R. Effect of antioxidants on life-span of C57BL mice // *J. Gerontol.* 1971. Vol. 26. P. 378—380.
- Kothari L. Influence of chronic melatonin on 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene-induced mammary tumors in female Holtzman rats exposed to continuous light // *Oncology*. 1987. Vol. 44. P. 64—69.
- Kumar A. C., Das U. N. Effect of melatonin on two stage carcinogenesis in Swiss mice // *Med. Sci. Monit.* 2000. Vol. 6. P. 471—475.
- Kuzuhara T., Suganuma M., Fujiki H. Green tea catechin as a chemical chaperone in cancer prevention // *Cancer Lett.* 2008. Vol. 261. P. 12—20.
- Kyselova V., Peknicova J., Buchkova D., Boubelik M. Effects of p-nonylphenol and resveratrol on body and organ weight and in vivo fertility of outbred CD-1 mice // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003. <http://www.RBEj.com/content/1/1/30>.
- LaBella F. S., Vivian S. Effect of β -aminopropionitrile or prednisolone on survival of male LAF₁ mice // *Exp. Gerontol.* 1975. Vol. 10. P. 185—188.
- Lee J., Chan S. L., Lane M. A., Mattson M. P. Phenformin suppresses calcium responses to glutamate and protects hippocampal neurons against excitotoxicity // *Exp. Neurol.* 2002. Vol. 175. P. 161—167.
- Lee K. O., Liao L., Mukherjee J. J. Does growth hormone prevent aging in the healthy elderly with low serum insulin-like growth factor-I? // *Mech. Ageing Dev.* 2004. Vol. 15. P. 291—295.
- Lemon J. A., Boreham D. R., Rollo C. D. A complex dietary supplement extends longevity of mice // *J. Gerontol. Biol. Sci.* 2005. Vol. 60A. P. 275—279.

Lenz S. P., Izui S., Benediktsson H., Hart D. A. Lithium chloride enhances survival of NZB/W lupus mice: influence of melatonin and timing of treatment // *Int. J. Immunopharmacol.* 1995. Vol. 17. P. 581—592.

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. Vol. 103. P. 269—284.

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. Vol. 146. P. 104—115.

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. Vol. 75. P. 2091—2093.

Ma T. C., Beuscher J. L., Oatis B. *et al.* Metformin therapy in a transgenic mouse model of Huntington's disease // *Neurosci. Lett.* 2007. Vol. 411. P. 98—103.

Manson M. M., Green J. A., Driver H. E. Ethoxyquin alone induces preneoplastic changes in rat kidney whilst preventing induction of such lesions in liver by aflatoxin B(1) // *Carcinogenesis*. 1987. Vol. 8. P. 723—728.

Martin I., Grotewiel M. S. Oxidative damage and age-related functional declines // *Mech. Ageing Dev.* 2006. Vol. 127. P. 411—423.

Mattson M. P., Duan W., Lee J. *et al.* Progress in the development of caloric restriction mimetic dietary supplements // *J. Anti-Aging Med.* 2001. Vol. 4. P. 225—232.

McCall M. R., Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? // *Free Radical Biol. Med.* 1999. Vol. 26. P. 1034—1053.

McCarty M. F. Longevity effect of chromium picolinate — 'rejuvenation' of hypothalamic function? // *Medical Hypotheses*. 1994. Vol. 3. P. 253—265.

Mediavilla M. D., Güezmez A., Ramos S. *et al.* Effects of melatonin on mammary gland lesions in transgenic mice overexpressing N-ras proto-oncogene // *J. Pineal Res.* 1997. Vol. 22. P. 86—94.

Medina D., Shepherd F. Selenium-mediated inhibition of mouse mammary tumorigenesis // *Cancer Lett.* 1980. Vol. 8. P. 241—245.

Meredith S., Jackson K., Dudenhoefter G. *et al.* Long-term supplementation with melatonin delays reproductive senescence in rats, without an effect on number of primordial follicles // *Exp. Gerontol.* 2000. Vol. 35. P. 343—352.

Miller R. Aging and immune function // *Fundamental Immunology*. 4th ed. / Ed. W. E. Paul. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1999. P. 974—965.

Mitchel R. E. J., McCann R. A. Skin tumor promotion by vitamin E in mice: amplification by ionizing radiation and vitamin C // *Cancer Detect. Prevent.* 2003. Vol. 27. P. 102—108.

Mitrou P. N., Kipnis V., Thiébaud A. C. *et al.* Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. P. 2461—2468.

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. Vol. 86. P. 111—122.

Mockova K., Mnichova M., Kubatka P. *et al.* Mammary carcinogenesis induced in Wistar: Han rats by the combination of ionizing radiation and dimethylbenz(a)anthracene: prevention with melatonin // *Neoplasma*. 2000. Vol. 47. P. 227—229.

Montesano R., Hall J. Environmental causes of human cancers // *Eur. J. Cancer*. 2001. Suppl 8. P. 67—87.

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-di-n-propylnitrosamine in F344 rats // *Carcinogenesis*. 1988. Vol. 9. P. 1507—1509.

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. Vol. 78. P. 1360—1367.

Morley A. A., Trainor K. J. Lack of an effect of vitamin E on life span of mice // *Biogerontology*. 2001. Vol. 2. P. 109—112.

- Muntoni S. Metformin and fatty acids. *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. P. 179—180. 1999.
- Musatov S. A., Anisimov V. N., Andre V. et al. Effect of melatonin on N-nitroso-N-methyl-urea-induced carcinogenesis in rats and mutagenesis in vitro (Ames test and COMET assay) // *Cancer Lett*. 1999. Vol. 138. P. 37—44.
- Nair K. S., Rizza R. A., O'Brien P. et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 355. P. 1647—1659.
- Navarro A., Gomez C., Sanchez-Fino M.-J. et al. Vitamin E at the high doses improves survival, neurological performance, and brain mitochondrial function in aging male mice // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2005. Vol. 280. P. R1392—R1399.
- Navarro A., Sanchez-Fino M.-J., Gomez C. et al. Dietary thioproline decreases spontaneous food intake and increases survival and neurological function in mice // *Antioxidants Redox Signal*. 2007. Vol. 9. P. 131—141.
- Niedermuller H., Hofecher G. Wirkungsmechanismen von subcutan implantiertem fetalen Geweben bei der Ratte // *Cytobiol. Rev*. 1986. Vol. 3. P. 111—122.
- Oakin-Bendahan S., Anis Y., Nir I., Zisappel N. Effects of long-term administration of melatonin and a putative antagonist on the ageing rat // *NeuroReport*. 1995. Vol. 6. P. 785—788.
- Obukhova L. K., Nakaidze N. Sh., Serebryany A. M. et al. Experimental analysis of the mechanism of ageing in *Drosophila melanogaster* // *Exp. Gerontol*. 1979. Vol. 14. P. 335—342.
- Ohshima M., Ward J. M., Wenk M. L. Preventive and enhancing effects of retinoids on the development of naturally occurring tumors of skin, prostate gland, and endocrine pancreas in aged male ACI/segHapBR rats // *J. Natl. Cancer Inst*. 1985. Vol. 74. P. 517—524.
- Ooka H., Shinkai E. Effects of chronic hyperthyroidism on the lifespan of the rat // *Mech. Ageing Dev*. 1986. Vol. 33. P. 275—282.
- Ooka H., Segall P. E., Timiras P. S. Histology and survival in age-delayed low-tryptophan-fed rats // *Mech. Ageing Dev*. 1988. Vol. 43. P. 79—98.
- 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. Vol. 59. P. 551—555.
- Owen M. R., Halestrap A. P. The mechanisms by which mild respiratory chain inhibitors inhibit hepatic neoglucogenesis // *Biochim. Biophys. Acta*. 1993. Vol. 1142. P. 11—22.
- Oxenkrug G., Requentina P., Bachurin S. Antioxidant and antiaging activity of N-acetylserotonin and melatonin in the in vivo models // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2001. Vol. 939. P. 190—199.
- Papa S., Skulachev V. P. Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging // *Molec. Cell. Biochem*. 1997. Vol. 174. P. 305—319.
- Pedersen J. O., Heitmann B. L., Schnohr P., Gronbaek M. The combined influence of leisure-time physical activity and weekly alcohol intake on fatal ischemic heart disease and all-cause mortality // *Eur. Heart J*. 2008. Jan. 9. Vol. 29. P. 204—212.
- Perreau V. M., Bondy S. C., Cotman C. W. et al. Melatonin treatment in old mice enables a more youthful response to LPS in the brain // *J. Neuroimmunol*. 2007. Vol. 182. P. 22—31.
- Pierpaoli W., Dall'Ara A., Pedrinis E., Regelson W. Pineal control of aging: the effect of melatonin and pineal grafting on the survival of older mice // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1991. Vol. 621. P. 291—313.
- Pierpaoli W., Maestroni G. J. M. Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: its anti-aging effect // *Immunol. Lett*. 1987. Vol. 16. P. 355—362.
- Pierpaoli W., Regelson W. Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994. Vol. 91. P. 787—791.
- Popovich I. G., Zabezhinski M. A., Egormin P. A. et al. Insulin in aging and cancer: new anti-diabetic drug Diabenol as geroprotector and anticarcinogen // *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2005. Vol. 37. P. 1117—1129.
- 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. Vol. 13. P. 1—39.
- Provinciali M., Re F., Donnini A. et al. Effect of resveratrol on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // *Int. J. Cancer*. 2005. Vol. 115. P. 36—45.

Quiles J. L., Ochoa J. J., Ramirez-Tortosa C. *et al.* Dietary fat type (virgin olive vs. sunflower oils) affects age-related changes in DNA double-strand-breaks, antioxidant capacity and blood lipids in rats // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. P. 1189—1198.

Rahman K. Garlic and aging: new insights into an old remedy // *Ageing Res. Rev.* 2003. Vol. 2. P. 39—56.

Rao M. S. Dehydroepiandrosterone-induced hepatocarcinogenesis in the rat // *Int. J. Oncol.* 1997. Vol. 11. P. 920.

Reiter R. J. The pineal gland and melatonin in relation to aging: A summary of the theories and of the data // *Exp. Gerontol.* 1995. Vol. 30. P. 199—212.

Reiter R. J., Tan D. X., Allegra M. Melatonin: reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactant // *Neuroendocr. Lett.* 2002. Vol. 23, Suppl.1. P. 3—8.

Rudman D., Feller A. G., Nagraj H. S. *et al.* Effect of human growth hormone in men over 60 years old // *The New Engl. J. Med.* 1990. Vol. 323. P. 1—6.

Scarpelli J. H. Improving survival with metformin: the evidence base today // *Diabetes Metab.* 2003. Vol. 29. P. 6S36—6S43.

Schrauzer G. N., Ishmael D. Effect of selenium and of arsenic on the genesis of spontaneous mammary tumors in inbred C3H mice // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1974. Vol. 4. P. 441—447.

Schroeder H. A., Mitchener M. Selenium and tellurium in rats: effect on growth, survival and tumors // *J. Nutr.* 1971. Vol. 101. P. 1531—1540.

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. Vol. 51. P. 391—424.

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. Vol. 5. P. 109—124.

Selman C., McLaren J. S., Meyer C. *et al.* Life-long vitamin C supplementation in combination with cold exposure does not affect oxidative damage or lifespan in mice, but decrease expression of antioxidant protection genes // *Mech. Ageing Dev.* 2006. Vol. 127. P. 897—904.

Sharman E. H., Bondy S. C., Sharman K. G. *et al.* Effects of melatonin and age on gene expression on mouse CNS using microarray analysis // *Neurochem. Int.* 2007. Vol. 50. P. 336—344.

Skalicky M., Hofecker G., Kment A., Niedermuler H. Models of the biological age of the rat. II. Multiple regression models in the study on influencing aging // *Mech. Ageing Dev.* 1980. Vol. 14. P. 361—377.

Snibson K. J., Bhatha P. S., Hardy C. L. High, persistent hepatocellular proliferation and apoptosis precede hepatocarcinogenesis in growth hormone transgenic mice // *Liver.* 1999. Vol. 19. P. 242—252.

Sohal R. S., Kamzalov S., Sumien N. *et al.* Effect of coenzyme Q₁₀ intake on endogenous coenzyme Q content, mitochondrial electron transport chain, antioxidant defences, and life span of mice // *Free Radic. Biol. Med.* 2006. Vol. 40. P. 480—487.

Sonntag W. E., Lynch C. D., Cefalu W. T. *et al.* Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-I on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals // *J. Gerontol. Biol. Sci.* 1999. Vol. 54A. P. B521—B538.

Spindler S. R. Use of microarray biomarkers to identify longevity therapeutics // *Aging Cell.* 2006. Vol. 5. P. 39—50.

Spindler S. R., Dhabhi J. D., Mote P. L. *et al.* Rapid identification of candidate CR mimetics using microarray // *Biogerontology.* 2003. Vol. 3. P. 89.

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. Vol. 42. P. 129—138.

Stewart P. M. Aging and fountain-of-youth hormones // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 1724—1726.

Storer J. B. Longevity and gross pathology at death in 22 inbred mouse strains // *J. Gerontol.* 1966. Vol. 21. P. 404—409.

Subramanian A., Kothari L. Melatonin, a suppressor of spontaneous murine mammary tumors // *J. Pineal Res.* 1991. Vol. 10. P. 136—140.

Takahashi M., Kokubo T., Furukawa F. *et al.* Inhibition of spontaneous leukemias in F-344 rats by tetramethylthiuram disulfide (Thiram) // *Gann*. 1983. Vol. 74. P. 810—813.

Thomas J. N., Smith-Sonneborn J. Supplemental melatonin increases clonal lifespan in the protozoan *Paramecium tetraurelia* // *J. Pineal Res.* 1997. Vol. 23. P. 123—130.

Trichopoulou A., Vasilopoulou E. Mediterranean diet and longevity // *Brit. J. Nutr.* 2000. Vol. 84 (Suppl. 2). P. S205—S209.

Turnheim K. Drug therapy in the elderly // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. P. 1731—1738.

Valenti G. Consensus Document on substitution therapy with DHEA in the elderly. GISEG (Italian Study Group on Geriatric Endocrinology) // *Aging Clin. Exp. Res.* 2006. Vol. 18. P. 277—300.

Valezano D. R., Cellerino A. Resveratrol and the pharmacology of aging. A new vertebrate model to validate an old molecule // *Cell Cycle*. 2006. Vol. 5. P. 1027—1032.

Valezano D. R., Terzibasi E., Genade T. *et al.* Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate // *Current Biol.* 2006. Vol. 16. P. 296—300.

Vesnushkin G. M., Plotnikova N. A., Semchenko A. V., Anisimov V. N. Dose-dependent inhibitory effect of melatonin on carcinogenesis induced by benzo[a]pyrene in mice // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 25. P. 507—513.

Walford R. L. *The Immunological Theory of Aging*. Copenhagen: Munksgaard, 1969. 338 p.

Warner H. R., Ingram D., Miller R. A. *et al.* Program for testing biological interventions to promote health aging // *Mech. Ageing Dev.* 2000. Vol. 155. P. 199—208.

Weisburger J. H., Rivenson A., Choi C. I. *et al.* Inhibition of lung, mammary gland and colon tumors by melatonin // *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 2003. Vol. 44. P. 1133—1134.

Winter J. C. The effect of an extract of *Ginkgo biloba*, Egb 761, on cognitive behavior and longevity in the rat // *Physiol. Behavior*. 1998. Vol. 6. P. 425—433.

Wolf E., Kahnt E., Ehrlein J. Effects of long-term elevated serum levels of growth hormone on life expectancy of mice: lessons from transgenic animal models // *Mech. Ageing Dev.* 1993. Vol. 68. P. 71—87.

Yan J., Fujii K., Yao J. *et al.* Reduced coenzyme Q₁₀ supplementation decelerates senescence in SAMP1 mice // *Exp. Gerontol.* 2006. Vol. 41. P. 130—140.

Yashin A. I., Begun A. S., Boiko S. I. *et al.* New age patterns of survival improvement in Sweden: do they characterize changes in individual aging? // *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. P. 637—647.

Yin D., Chen K. The essential mechanisms of aging: irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions // *Exp. Gerontol.* 2005. Vol. 40. P. 455—465.

Zakikhani M., Dowling R., Fantus I. G. *et al.* Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. P. 10269—10273.

Zs-Nagy I., Harman D., Kitani K., *eds.* *Pharmacology of Aging Process. Methods of Assessment and Potential Interventions* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1994. Vol. 717. 350 p.

Часть VI

**МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ:
ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ**

Глава 16

ПОПУЛЯЦИОННОЕ СТАРЕНИЕ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Стану я старше или нет? Вдруг никогда не стану!
С одной стороны, это великолепно — я никогда
не сделаюсь старушкой, — но, с другой, мне все
время придется учить уроки.

Льюис Кэрролл. Алиса в Стране чудес

16.1. КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДОВ И ПОКАЗАТЕЛИ СТАРЕНИЯ

Приемлю молча жребий свой,
Поняв душою безглагольной
И моря рокот роковой,
И жизни подвиг подневольный.

Андрей Белый

Возраст — продолжительность временного интервала от момента образования организма до момента, на который определяется возраст объекта. Точность измерения, в зависимости от видовых особенностей, исчисляется днями, месяцами и годами. Как указывает Г. Л. Сафарова (2006), чтобы делать выводы о демографическом старении, прежде всего необходимо установить границу старческого возраста. Существует достаточно много классификаций, которые обсуждаются в работах Э. Россета (1981), Б. Ц. Урланиса (1978), Г. Л. Сафаровой (2006).

В Древнем Китае жизненный цикл человека делили на следующие периоды:

Возраст, лет	
1. Молодость	до 20
2. Возраст вступления в брак	до 30
3. Возраст выполнения общественных обязанностей	до 40
4. Возраст познания собственных заблуждений	до 50
5. Последний возраст творческой жизни	до 60
6. Желанный возраст	до 70
7. Старость	от 70

Г. Л. Сафарова (2006) полагает, что в древнем Китае продолжительность жизни свыше 60 лет была редкостью, что и отражает приводимая классификация.

Пифагор (IV век до н. э.) делил человеческую жизнь на 4 этапа по 20 лет:

Возраст, лет	
1. Период становления	0—20
2. Молодой человек	20—40

3. Человек в расцвете сил	40—60
4. Старый и угасающий человек	60—80

Гиппократ делил жизнь человека на 10 периодов по 7 лет каждый (Россет, 1981). Анализируя работы сторонников теории семилетних циклов, Г. Л. Сафарова (2006) приходит к заключению, что они считали, что старость наступает в течение 9-го цикла, т. е. между 56-м и 63-м годами жизни.

Данте Алигьери начинает «Божественную Комедию» словами: «Земную жизнь пройдя до половины...». Серединой человеческой жизни, вершиной ее дуги, Данте считал 35-летний возраст. Его он достиг в 1300 г. и к этому году приурочивал свое путешествие в загробный мир.

В словаре В. Даля, который, как известно, был врачом, находим: «**Пожилой человек**, подстарок, близкий к 50» (1982, т. 3, с. 222). «**Старый**, многолетний (многодневный и многовековой)... Старый человек, преклонных лет, доживающий век свой, кому под 60 и более. Старость — лета, годы, век, срок от рождения» (т. 4, с. 316).

З. Г. Френкель (1945) подчеркивал, что на протяжении веков и тысячелетий у народов различных стран старость относили по преимуществу к возрасту после 70 лет.

Согласно представлениям физиологов, схема возрастной периодизации выглядит следующим образом:

Внутриутробное развитие (антенатальный период)

Эмбриональный период	0—2 мес. антенатального развития
Плодовый (фетальный) период	2—9 мес. антенатального развития

Постнатальное развитие

1. Перинатальный период	28-я неделя антенатального развития — первые 10 дней постнатального периода
2. Период новорожденности	Первый месяц жизни
3. Грудной возраст	1 мес.—1 год
4. Раннее детство	1—3 года
5. Первое детство	4—7 лет
6. Второе детство	8—12 лет
7. Подростковый возраст	13—16 лет
(пубертатный период)	
8. Юношеский возраст (ювенильный)	17—21 год
9. Зрелый возраст, I период	22—35 лет
Зрелый возраст, II период	36—60 лет
10. Пожилой возраст	61—74 года
11. Старческий возраст	75—90 лет
12. Долгожители	90 лет и выше

Для клинических исследований и ведения медицинской документации Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует следующую классификацию возрастов:

	Возраст, лет
1. Молодой	от 18 до 30
2. Зрелый	от 31 до 45

3. Средний	от 46 до 60
4. Пожилы	от 61 до 75
5. Старческий	от 76 до 90
6. Долгожители	91 год и старше

Л. М. Белозерова (2006) при определении биологического возраста использует следующую классификацию: зрелый возраст (20—29 лет), пожилой (60—74 лет), старческий возраст (75—89 лет) и долгожители (90 лет и старше).

В современной демографии при расчетах общепринятым считается разделение населения на детей (0—14 лет), трудоспособное население (15—59 или 15—64 года), пожилые (60+ или 65+ лет) (Сафарова, 2006).

Для количественной оценки старения населения используются различные показатели, среди которых Г. Л. Сафарова (2006) выделяет структурные и возрастные/временные показатели. Среди структурных показателей часто используется такой, как *доля лиц определенного возраста в численности всего населения или его части*, например доля лиц старше 60 или 65 лет в общей численности населения или доля лиц в возрасте 75 лет и старше в общей численности населения. Показателем старения может служить разность долей детей и пожилых в общей численности населения. Под *индексом старения* понимается отношение численности или доли лиц старше трудоспособного возраста к численности или доле детей, умноженное на 100. Под *демографической нагрузкой* понимают отношение численности детей и лиц старше трудоспособного возраста к численности трудоспособного населения.

Как указывает Г. Л. Сафарова (2006), в России людьми трудоспособного возраста считаются мужчины от 16 до 59 лет и женщины от 16 до 54 лет. Людей старше предельного трудоспособного возраста относят к категории *пожилых* (60+), а моложе 16 — к группе детей. В международных классификациях к пожилым относят людей в возрасте 60 (или 65) лет и старше.

Долгожителями считаются люди 90 лет и старше, отдельно рассматривают категорию *столетних* (100+) и *суперстолетних* (105+ или 110+ лет). Часто пользуются таким показателем, как индекс долгожительства (ИД), под которым понимается процентное соотношение числа долгожителей (90+) к числу жителей старше 60 лет, т. е. к общему числу пожилых.

16.2. ТРАЕКТОРИИ СМЕРТНОСТИ: ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

И сказал Господь: не вечно Духу моему быть пренебрегаемым человеками, потому, что они плоть; пусть будут дни их сто двадцать лет.

Бытие, 6: 3.

Демографическое старение населения — увеличение доли пожилых и старых людей в общей численности населения — еще два десятилетия тому назад рассматривалось как феномен, относящийся исключительно к

Таблица 16.1

**Распределение лиц пожилого возраста в мире в 1999 г. и проекция на 2050 г.
(Tinker, 2002)**

Регион	Население в возрасте 60 лет и старше, %		Население в возрасте 80 лет и старше, %	
	1999	2050	1999	2050
Весь мир	10	22	11	19
Более развитые регионы*	19	33	16	27
Менее развитые регионы**	8	21	9	17
Наименее развитые регионы***	5	12	7	10
Вся Европа	20	53	15	26
Западная Европа	21	34	17	31
США	16	28	20	28
Южная Африка	8	22	11	18

Примечание. * — все регионы Европы и Северной Америки, Австралия, Новая Зеландия, Япония; ** — все регионы Африки, Азии (кроме Японии), Латинская Америка; *** — 48 стран, из которых 33 — в Африке, 9 — в Азии и 10 — в Океании.

развитым странам, в настоящее время охватывает практически весь мир (табл. 16.1—16.3, рис. 16.1). По данным ООН, наиболее быстро растущий сегмент старческой популяции — это лица 80 лет и старше (Kalache, Gatti, 2003). Эта динамика вызывает обоснованное беспокойство, так как увеличение доли лиц старших возрастов сопряжено с увеличением заболеваемости, инвалидности и деменции (Tinker, 2002; Kalache, Gatti, 2003).

Таблица 16.2

**Абсолютное количество лиц старше 60 лет в странах с населением, приближающимся к 100 миллионам или превышающим его
(Kalache, Gatti, 2003)**

2002 г.		2025 г.	
Страна	Млн человек	Страна	Млн человек
Китай	132.2	Китай	287.5
Индия	81.0	Индия	168.5
США	46.9	США	86.1
Япония	31.0	Япония	43.5
Россия	26.2	Индонезия	35.0
Индонезия	17.1	Бразилия	33.4
Бразилия	14.1	Россия	32.7
Пакистан	8.6	Пакистан	18.3
Мексика	7.3	Бангладеш	17.7
Бангладеш	7.2	Мексика	17.6
Нигерия	5.7	Нигерия	11.4

Таблица 16.3

**Страны с населением более 10 миллионов человек
с наибольшей долей лиц старше 60 лет
(Kalache, Gatti, 2003)**

2002 г.		2025 г.	
Страна	%	Страна	%
Италия	24.5	Япония	35.1
Япония	24.3	Италия	34.0
Германия	24.0	Германия	33.2
Греция	23.9	Греция	31.6
Бельгия	22.3	Испания	31.4
Испания	22.1	Бельгия	31.1
Португалия	21.1	Великобритания	29.4
Великобритания	20.8	Нидерланды	29.4
Украина	20.7	Франция	28.7
Франция	20.5	Канада	27.9

В работе А. В. Кременцовой и А. А. Конрадова (2001) исследовалась историческая динамика параметров распределения продолжительности жизни людей 12 развитых стран, охватывающая период 1750—1998 гг., было обработано около 1200 таблиц смертности. За это время многое менялось в окружающей человека среде, были войны и эпидемии, изменялись социаль-



Рис. 16.1. Пирамиды структуры населения мира в 2000 и 2050 гг. по данным ООН (Kalache, Gatti, 2003).

Темная часть пирамиды — 2000 г., светлая — 2050 г.

ные и экологические условия, развитие получили гигиенические навыки и медицина. Однако, как подчеркивают авторы работы, оказалось, что существуют закономерности, которые сохранялись в течение всего этого времени. Основной вывод работы состоит в том, что модальный возраст ограничен и стабилизируется при условии сохранения существующих закономерностей в динамике распределения продолжительности жизни и асимптотически стремится к постоянной величине. Расчеты показали, что в настоящее время модальный возраст в развитых странах находится недалеко от максимума и, следовательно, при сохранении существующих демографических тенденций уже не должен существенно расти. Этот вывод согласуется с аналогичными выводами, полученными другими исследователями при использовании других методов расчетов (Yashin, Iashine, 1997). А. В. Кременцова и А. А. Конрадов (2001) отмечают нарастание ректангуляции кривой выживаемости, т. е. она становится все более прямоугольной. При расчете параметров исходной экспоненциальной зависимости: $h_{0t} = e^{\alpha - \beta\gamma}$, где как для каждой страны в отдельности, так и для всех стран вместе выявлена неизменность зависимости между $\ln(h_0)$ и γ в течение 2.5 века, что дает основание полагать, что и в дальнейшем она, вероятно, будет сохраняться. Важным наблюдением является резкое изменение динамики параметров в начале XX века, что, вероятно, связано с существенным увеличением качества жизни и качества медицинского обслуживания.

Отмечено, что в странах «большой семерки» (Великобритания, Германия, Италия, Канада, США, Франция, Япония) в течение последних 50 лет наблюдалось снижение смертности (Tuljapourkar et al., 2000), что, по мнению авторов, позволяет прогнозировать смертность на основе стохастической модели.

В течение последних 160 лет ожидаемая продолжительность жизни в экономически развитых странах постоянно увеличивалась со средней скоростью 3 месяца в год (Оерпен, Vaupel, 2002). В 1840 г. эта величина была максимальной у женщин в Швеции и составляла 45 лет, в 2000 г. максимальная ожидаемая продолжительность жизни у японских женщин составляла 85 лет. До 1950 г. большая часть прироста ожидаемой продолжительности жизни была обусловлена снижением смертности в младших возрастных группах. Это приводило к ректангуляции кривых выживаемости в развитых странах. Начиная со второй половины XX века наблюдается существенное увеличение выживаемости лиц старше 65 лет. Для 65-летних японских женщин предстоящая продолжительность жизни увеличилась с 13 лет в 1950 г. до 22 лет в 2001 г., а шансы дожить до 100 лет увеличились с 1 : 1000 до 1 : 20. В целом для всего мира ожидаемая продолжительность жизни за последние два века более чем удвоилась — с 25 до 65 лет для мужчин и 70 лет для женщин. Предполагается, что эти изменения обусловлены существенным прогрессом личной и общественной гигиены, улучшением жилищных условий и медицинского обслуживания, качества питания, созданием эффективных вакцин и антибиотиков (The Aging factor..., 1999). Эти изменения продолжительности жизни необычайно увеличили количество и качест-

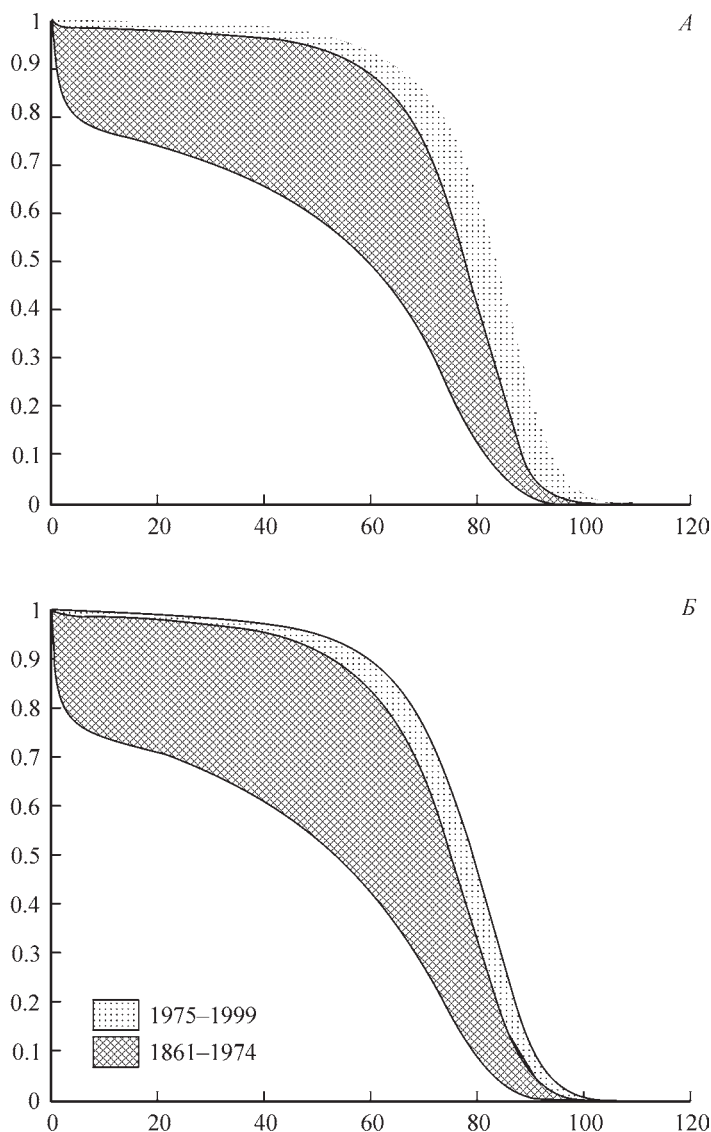


Рис. 16.2. Три фазы изменений характера кривых выживаемости в Швеции с 1861 по 1999 г. у женщин (А) и мужчин (Б) (Yashin et al., 2002).

По оси абсцисс — возраст, годы; по оси ординат — доля выживших.

во человеческой жизни. Вместе с тем они имели грандиозные экономические последствия и рост доли пожилых в растущем населении.

Иллюстрацией снижения смертности в старших возрастных группах явилось изменение характера кривых выживаемости. На примере Швеции было показано, что доминировавшая с 1861 до 1945 г. ректангуляция кри-

вой выживаемости мужчин (у женщин — до 1949 г.) сменилась почти параллельным сдвигом кривой выживаемости вправо с продолжающимся улучшением выживаемости в младшем и среднем возрастах (рис. 16.2) (Yashin et al., 2002). Применение методов математического моделирования изменений в паттернах выживаемости позволило авторам высказать предположение, что некоторые из них обусловлены биологическими адаптационными механизмами, функционирующими на уровне индивидуального организма. Этот механизм защищает организм от воздействия неблагоприятных последствий экзогенного и эндогенного стрессов.

Хорошо иллюстрируют роль индивидуальных факторов данные о зависимости продолжительности жизни лиц старше 50 лет от месяца рождения. Оказалось, что в странах Северного полушария (Австрии и Дании) люди, родившиеся с октября по декабрь, жили дольше, чем родившиеся с апреля по июнь, а в Австралии это различие сдвинуто на полгода (Doblhammer, Vaupel, 2001). На результат этих наблюдений не влияли ни сезонные колебания в смертности, ни социальные различия в сезонных колебаниях рождаемости. Основной вывод работы: продолжительность предстоящей жизни зависит только от сезона, в котором плод провел *in utero*, поскольку матери рожденных поздней осенью имели лучшее состояние здоровья и условия питания в летние месяцы, предшествовавшие родам.

В 1998 г. впервые установлено снижение смертности в старших возрастных группах (90—100-летние) (Vaupel et al., 1998). В экономически развитых странах каждые 10 лет удваивается число столетних. Оценка и прогноз демографической ситуации в России являются приоритетными направлениями, имеющими важнейшее значение для планирования экономического развития страны и ее экономической безопасности. Следует заметить, что снижение смертности в самых старших возрастных группах выявлено не только у человека, но и у многих видов животных, включая плодовых мух (Vaupel et al., 1998). Интересно, что у линии АВ полосатых рыбок *Danio rerio* не наблюдалось линейного увеличения силы смертности в интервале от 6- до 30-месячного возраста, при этом не снижалась их репродуктивная способность и плодовитость, выявлялась высокая активность теломеразы в мышцах, которая не снижалась с возрастом (Kishi et al., 2003).

16.3. ДЕМОГРАФИЧЕСКОЕ СТАРЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ

Мгновеньями текут века.
Мгновеньями утонут в Лете.
И вызвездилась в ночь тоска
Мятущихся тысячелетий.

Андрей Белый

Увеличение доли пожилых и старых людей в общей численности населения, называемое демографическим старением населения, еще два десяти-

летия назад рассматриваемое как феномен, относящийся исключительно к развитым странам, сегодня охватывает практически весь мир. Этот процесс имеет разнообразные аспекты и многочисленные социально-экономические и политические последствия, которые необходимо принимать во внимание при разработке любых связанных с населением проектов и программ. Вопросы, связанные с медицинским обслуживанием, социальным обеспечением, безработицей, образованием, пенсионной системой, — вот далеко не полный перечень аспектов жизни общества, затрагиваемых демографическим старением (Сафарова, 2002).

Демографическое старение населения является одним из проявлений трансформации возрастной структуры в процессе демографического перехода. Концепция демографического перехода — смены типов воспроизводства населения — подробно изложена в ряде работ (Вишневский, 1982; Kirk, 1996). Указывают, что возрастно-половая структура является важнейшей характеристикой населения, может быть, даже более значимой, чем показатель общей численности населения. Это объясняется главным образом тем, что структурный фактор, затрагивая в населении глубокие качественные процессы, может оставлять неизменным его общие количественные характеристики (Сафарова, 2002). В этом аспекте значительное внимание уделяется как эмпирическому анализу, так и математическому моделированию динамики возрастно-половой структуры и исследованию свойств соответствующих моделей (Урланис, 1978; Новосельцев и др., 2003).

Непосредственно старению населения и его многочисленным и многообразным последствиям и перспективам посвящено значительное количество исследований (Урланис, 1978; Вишневский, 1982; Kalache, Gatti, 2003; Robine, Michel, 2004). Показано, что даже благоприятные изменения параметров режима воспроизводства, которые могут быть достигнуты благодаря эффективным мерам демографической и социальной политики, не смогут кардинально изменить динамику численности и возрастной структуры из-за «стареющих» начальных возрастных структур. Но, с другой стороны, для современных населений именно структурный фактор вносит основной вклад в коэффициент естественного прироста и препятствует быстрому старению населения, порождаемому современными режимами воспроизводства (Сафарова, 2002). Установлено, что при переходе от высоких уровней рождаемости и смертности к низким роль структурного фактора возрастает, что проявляется в росте вклада структурной компоненты коэффициента естественного прироста. Демографическое старение населения сопровождается убыванием потенциала демографического роста.

16.4. ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА КАК ФАКТОР ВОСПРОИЗВОДСТВА НАСЕЛЕНИЯ

И все, что нас гнетет, снесет и светит время,
Все чувства давние, всю власть заветных слов,
И по земле взойдет неведомое племя,
И будет снова мир таинственен и нов.

Валерий Брюсов

Возрастно-половой структуре придается важнейшая роль в процессе воспроизводства населения (Сафарова, 2002). Это обусловлено тем обстоятельством, что она, с одной стороны, испытывает на себе влияние основных демографических процессов, а с другой — сама оказывает воздействие на характеристики воспроизводства. Возрастная структура населения отражает эволюцию режима воспроизводства населения в прошлом и в то же время выступает как самостоятельный фактор будущего демографического развития.

В современной демографии принят подход к изучению демографического развития с позиций демографического перехода, означающего смену типов воспроизводства населения под влиянием коренных изменений в экономической, социальной, психологической и других сферах развития общества на протяжении последних двух столетий (Korpelainen, 2003).

Демографический переход представляет собой процесс смены типов воспроизводства населения. Тип воспроизводства населения связан с режимом воспроизводства населения, который характеризуется уровнями рождаемости и смертности, предопределяя границы, в которых могут изменяться количественные характеристики процесса воспроизводства (Вишневский, 1982). Различные типы воспроизводства населения представляют собой последовательные этапы демографической истории человечества, соответствующие трем основным этапам исторического процесса: собирательских, аграрных и индустриальных обществ. Доступны наблюдению и потому относительно хорошо изучены два основных типа воспроизводства — традиционный (экстенсивный) и современный (рациональный, интенсивный).

Принято выделять четыре фазы демографического перехода (Вишневский, 1982). В течение первой фазы демографического перехода снижение коэффициента смертности опережает снижение коэффициента рождаемости (который некоторое время может не снижаться и даже расти), приводя к увеличению коэффициента естественного прироста. Вторая фаза характеризуется снижением коэффициента смертности, который достигает наименьшего значения. При этом коэффициент рождаемости снижается еще более быстрыми темпами, что приводит к замедлению прироста населения. В течение третьей фазы отмечается некоторое увеличение коэффициента смертности, связанное с увеличением доли лиц старших возрастов, и замедлением снижения коэффициента рождаемости. В четвертой фазе значения коэф-

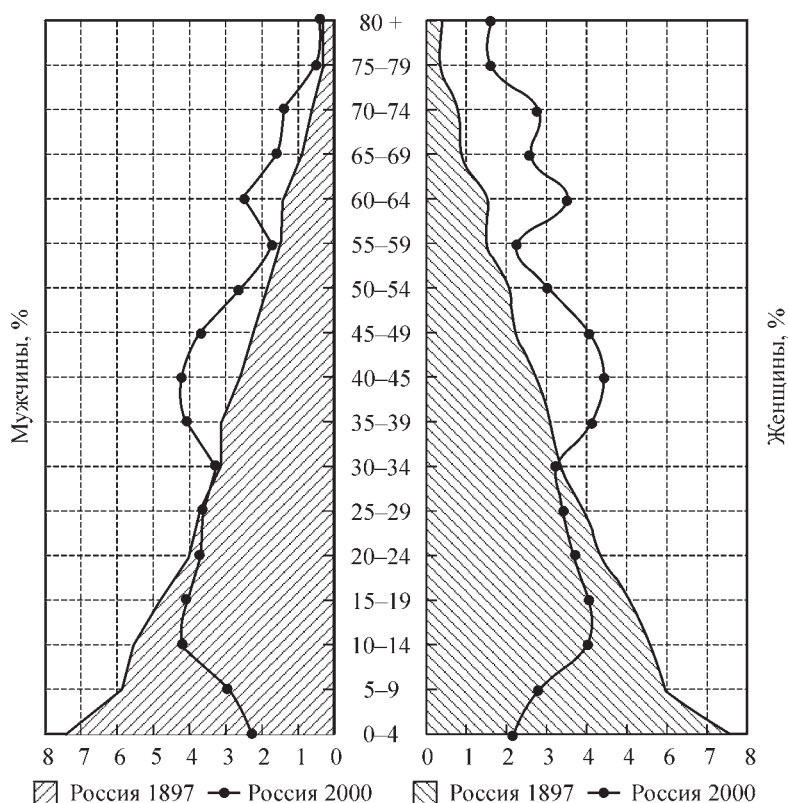


Рис. 16.3. Возрастная структура населения России до начала демографического перехода и в 2000 г. (Сафарова, 2002).

фициентов рождаемости и смертности сближаются. Экономически развитые страны близки к завершению демографического перехода (Сафарова, 2002).

На первом этапе демографического перехода старения населения (в демографическом смысле) не происходит. Так, в течение ста лет, до конца XIX века, доля лиц в возрасте 65+ в общей численности населения Швеции почти не менялась, составляя около 5 %. Наиболее важным для возрастной структуры явился второй этап демографического перехода. Именно снижение рождаемости привело к тому, что произошла смена типа возрастной структуры (рис. 16.3). Наряду со старением населения возрастная пирамида 2000 г. отражает изменение демографических процессов на протяжении последних ста лет, и на них «запечатлены следы» Первой мировой и Гражданской войн, Великой Отечественной войны и других потрясений. Как отмечает Г. Л. Сафарова (2002), эти деформации возрастной структуры будут существенно влиять на характер изменения рассматриваемых ниже показателей старения населения. Однако если не касаться деформаций возрастной

структуры, то допереходные и современные возрастные пирамиды для любой развитой страны будут выглядеть аналогично.

Переход от режима воспроизводства с высокими уровнями рождаемости и смертности к режиму воспроизводства с низкими уровнями рождаемости и смертности основанием и узкой вершиной приходит пирамида с узким основанием и расширенной вершиной. Данную трансформацию можно рассматривать как основную закономерность динамики возрастной структуры в период демографического перехода. В различных реальных населенных эта закономерность может проявляться с некоторым временным лагом.

Таким образом, динамика возрастного состава населения развитых стран имеет общую тенденцию с некоторыми отличиями во времени, в частности в большинстве развитых стран старение населения стало отчетливо проявляться с конца XIX века.

Особую актуальность вопросам старения населения придает увеличивающееся расхождение между ростом общей численности населения и численности пожилых людей. В то время как в 1959/60—1999/2000 гг. общая численность населения России увеличилась примерно на четверть, численность пожилых людей более чем удвоилась; для Западной Европы это расхождение несколько меньше (Сафарова, 2001, 2002).

Для развитых стран величина потенциала демографического роста в течение последних десятилетий убывала, в то же время она очень высока для населения Индии. Для населения развитых стран потенциал роста, заложенный в структуре, близок к исчерпанию, а для населения ряда стран в том числе для России, уже исчерпан. В своей работе, озаглавленной «Население Европы в точке поворота» один из ведущих современных демографов W. Lutz с соавт. (2003) пишет, что Европа вступила в критическую фазу своей демографической эволюции. Именно с 2000 г. население континента стало сокращаться из-за уменьшения численности молодых людей, вызванного снижением рождаемости в последние три десятилетия XX века. Если эта тенденция сохранится еще в течение двух десятилетий, то население только стран Европейского сообщества уменьшится на 25—40 миллионов человек. За последние 20 лет неуклонно увеличивался возраст рождения первого ребенка. Если эти тенденции сохранятся, то демографическая нагрузка на работающее население резко усилится уже к середине XXI века и составит 0.5 на одного пожилого.

Отмечают, что будущие траектории развития процесса старения в различных частях мира определяются присущими им сочетаниями снижающейся рождаемости и растущей ожидаемой продолжительности жизни (Lutz et al., 2008). На основе выполненного авторами вероятностного прогноза изучены будущие тенденции процесса старения до 2100 года. Безусловно, будущая динамика старения изучалась и ранее, но в данной работе особого внимания заслуживают два момента — исследование скорости старения в течение нынешнего века и новые показатели старения населения.

Процесс старения населения характеризуется в этой работе с помощью шести показателей, три из которых — это традиционные меры старения населения, а три — принципиально новые, предложенные авторами. К числу традиционных мер старения относятся доля лиц в возрасте 60+ в общей численности населения (обозначаемая в рассматриваемой статье Prop. 60+), медианный возраст населения (MA) и средний возраст населения (Aver. Age). Приведенные меры старения основаны на хронологическом возрасте. Они подразумевают, что 60-летний человек, например, в 1900 г. так же стар, как и 60-летний человек в 2000 г., так как они прожили одинаковое число лет. Однако в среднем 60-летние в 2000 г. имеют большее число лет предстоящей жизни, а поведение человека во многих сферах зависит от продолжительности предстоящей жизни (подробнее это обсуждается в более ранней статье авторов).

Авторами определены и рассчитаны три новых показателя старения населения, которые учитывают число лет предстоящей жизни:

- доля лиц в возрастных группах, имеющих ожидаемую продолжительность жизни 15 лет и меньше (Prop. RLE 15);
- скорректированный медианный возраст, называемый стандартизованным или чаще — *перспективным медианным возрастом* (PMA, prospective median age). PMA для рассматриваемого года T — это возраст человека в некотором выбранном в качестве стандарта году (например, 2000 г.), который имеет такое же число предстоящих лет жизни, что и человек в медианном возрасте в году T;
- скорректированный вариант среднего возраста — среднее число предстоящих лет жизни населения (PARYL, population average remaining years of life). PARYL представляет собой взвешенное среднее возрастных значений ОПЖ, где весами являются доли лиц в каждом возрасте.

Значения всех шести мер рассчитаны для населения мира в целом и ряда крупных регионов (например, Северной Америки, региона Китая, Западной Европы, Восточной Европы и др.) для 2000—2100 гг. Все рассмотренные меры указывают на непрерывное старение населения мира на протяжении всего столетия. Так, медианный возраст увеличится с 26.6 года в 2000 г. до 37.3 в 2050 г. и до 45.6 года в 2100 г.; соответственно PMA возрастет с 26.6 года в 2000 г., до 31.1 в 2050 г. и только до 32.9 в 2100 г.

Наблюдаются значительные региональные различия в динамике старения населения. Например, для Среднего Востока MA будет меняться от 19.9 года в 2000 г. до 42.4 в 2050 г. и до 47.4 года в 2100 г. (PMA будет меняться соответственно от 19.9 до 27.6 в 2050 г. и до 30.6 года в 2100 г.); для региона Япония/Океания траектория изменения MA (PMA) в 2000—2050—2100 гг. будет иной: 40.0—53.9—61.1 года (PMA соответственно 40.0—44.5—1.7 года). Одним из основных результатов работы W. Lutz и соав. (2008) является вывод о том, процесс старения развивается неравномерно, а именно: в течение ближайших десятилетий ожидается увеличение скорости старения, а во второй половине века — ее снижение в большинстве регионов; для мира в целом наибольший рост показателей старения ожидается

около 2035 г. Все шесть индикаторов дают вполне согласованную картину развития старения в мире и отдельных регионах. При этом показатели, скорректированные с учетом изменения продолжительности предстоящей жизни, демонстрируют более медленный рост, чем традиционные показатели. Как отмечают авторы, это дает дополнительные основания не драматизировать излишне последствия старения населения. Очевидно, что в период наибольшей скорости старения населения наиболее трудно решать встающие задачи. Поэтому административным органам различных уровней следует принять во внимание особенности динамики процесса старения и заблаговременно подготовить адекватные решения.

16.5. СТАРЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ

Жить грустно, а умирать тошно.

В. Даль. Пословицы русского народа

Между 1987 и 1994 гг. ожидаемая продолжительность жизни в России существенно сократилась, однако с 1994 по 1998 г. наблюдалось некоторое увеличение этого показателя, приблизившегося к уровню начала 80-х годов XX века, оказавшееся непродолжительным (Демографический ежегодник России, 2002) (табл. 16.4).

Было установлено, что смертность у детей в этот период постоянно снижалась, тогда как в старших возрастных группах она изменялась мало. Основной вклад в уменьшение смертности в стране с 1994 по 1998 г. внесло снижение смертности в средних возрастах, которая увеличивалась до 1994 г. Вместе с тем смертность среди лиц в возрасте 15—30 лет, выросших в период 1991—1994 гг., оставалась высокой. Некоторые причины смерти в рассматриваемый период (1994—1998 гг.) уменьшались (рак желудка и автодорожные катастрофы), тогда как другие увеличивались (рак молочной железы, рак предстательной железы, туберкулез). Авторы подчеркивают, что если в 1990-х годах увеличение смертности в России было связано с увеличением потребления алкоголя, то наблюдаемое с 1994 г. уменьшение смертности обусловлено противоположной тенденцией.

Серия работ по изучению основных закономерностей демографического старения в мире и России выполнена в Санкт-Петербургском экономико-математическом институте РАН (Сафарова, 1997, 2002; Пирожков, Сафарова, 2000, 2001, 2007). Анализ динамики демографического старения позволил авторам прийти к выводу, что неубывание населения в России (не говоря уж о его росте) возможно лишь при таких параметрах демографического развития, достижение которых в обозримом будущем едва ли реально.

Подчеркивается, что демографическая политика, основанная на этих прогнозах, должна исходить из принципов обеспечения демографической безопасности и приумножения того демографического потенциала, который

Таблица 16.4

**Ожидаемая продолжительность жизни
при рождении в России, 1960—2001 гг., число лет
(Демографический ежегодник России, 2002)**

Год	Мужчины	Женщины
1961—1962	63.78	72.38
1965—1966	64.32	73.41
1970—1971	63.21	73.55
1975—1976	62.32	73.03
1980—1981	61.53	73.09
1985—1986	63.83	73.99
1990	63.79	74.27
1991	63.46	74.27
1992	62.02	73.75
1993	58.91	71.88
1994	57.59	71.18
1995	58.27	71.70
1996	59.75	72.49
1997	60.75	72.89
1998	61.30	72.93
1999	59.93	72.38
2000	59.00	72.20
2001	58.96	72.34

сформировался в результате действующих демографических процессов, поскольку даже самые благоприятные варианты прогнозов не предусматривают увеличения численности населения и прекращения его старения.

Процесс старения населения в России протекает на фоне сложной демографической ситуации: рождаемость находится на очень низком уровне, смертность — на высоком, число умерших превышает число родившихся, приводя к отрицательному естественному приросту, который не компенсируется положительным сальдо миграции. Современная демографическая ситуация неизбежно окажет влияние на динамику процесса старения населения. В табл. 16.5 приведена краткая сводка основных демографических показателей для России и Санкт-Петербурга, как типичного мегаполиса (Сафарова, 2002, 2006).

За рассматриваемый период наблюдался наиболее выраженный рост доли лиц в возрасте 75+ (значительно быстрее, чем доля лиц в возрасте 60+). Обращают на себя внимание значительные гендерные различия показателей старения: значения всех приведенных показателей для женского населения выше, чем для мужского. В наименьшей степени увеличилась общая демографическая нагрузка (для России она практически не увеличилась). Однако менялось соотношение демографической нагрузки за счет детей и за счет пожилых людей — доля последней в общей демографической нагрузке возрастала (табл. 16.5 и 16.6).

Таблица 16.5

**Основные демографические показатели для России (1999)
и Санкт-Петербурга (2000) [Сафарова, 2001]**

Показатель	Россия	С.-Петербург
Общая численность населения (01.01.2000/01.01.2001), млн чел	145.6	4.6
Суммарный коэффициент рождаемости (рождений на женщину)	1.17	0.97
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении (лет):		
мужчины	59.9	60.0
женщины	72.4	72.2
Сальдо миграции, тыс. чел.	129.1	11.4

Таблица 16.6

Показатели старения населения для России, 1897—2000 (Сафарова, 2002)

Год	1897	1970	1979	1989	1995	1999	2000
Доля лиц в возрасте 60+:							
для мужчин	7.0	7.7	8.6	10.1	11.8	13.3	13.7
для женщин	7.6	14.6	18.1	19.8	20.9	22.2	22.7
для всего населения	7.3	12.0	13.7	15.3	16.6	18.1	18.5
Доля лиц в возрасте 75+:							
для мужчин	1.3	1.5	1.5	1.9	1.8	1.9	2.0
для женщин	1.4	3.4	4.4	6.0	5.7	5.8	6.0
для всего населения	1.3	2.5	3.1	4.1	3.9	4.0	4.1
Индекс старения:							
для мужчин	18.3	25.9	36.0	40.2	50.6	64.0	68.4
для женщин	20.4	61.1	91.9	92.5	105.6	127.4	135.4
для всего населения	19.4	45.1	63.4	66.2	77.4	95.0	101.2

Демографическая нагрузка

Для мужчин:							
за счет детей	69.7	47.4	35.4	38.7	35.9	31.4	30.1
за счет лиц в возрасте 60+	12.8	12.3	12.7	15.6	18.1	20.1	20.6
общая	82.5	59.7	48.0	54.3	54.0	51.5	50.7
Для женщин:							
за счет детей	67.4	38.9	31.7	36.4	33.4	29.1	27.8
за счет лиц в возрасте 60+	13.8	23.7	29.1	33.7	35.2	37.0	37.6
общая	81.2	62.6	60.8	70.1	68.6	66.1	65.4
Для всего населения:							
за счет детей	68.5	43.2	33.5	37.6	23.8	30.2	28.9
за счет лиц в возрасте 60+	13.3	19.5	21.1	24.9	35.0	28.2	29.2
общая	81.8	62.7	54.6	62.5	58.8	59.0	58.1
Доля демографической нагрузки за счет лиц в возрасте 60+ в общей демографической нагрузке:							
для мужчин	15.5	20.6	26.5	28.7	33.5	39.0	40.6
для женщин	17.0	37.9	47.9	48.0	51.3	56.0	57.5
для всего населения	16.3	31.1	38.6	39.8	43.6	48.7	50.3

Показано, что старение населения России в возрасте 60 лет составило для всего населения за период 1897—1997 гг. — 10.5 лет, за период 1970—1997 гг. — 5.5 лет, за период 1989—1997 гг. — 1.5 года (Сафарова, 2002).

16.6. БИОДЕМОГРАФИЯ

О, как мы любим лицемерить
И забываем без труда
То, что мы в детстве ближе к смерти,
Чем в наши зрелые года.

О. Мандельштам

В последние годы получила развитие новая научная дисциплина — биодемография (Carey, Vaupel, 2005; Carey, 2008). Биодемография уникальна в двух отношениях. Во-первых, она является одной из немногих субдисциплин, выделившихся из социальных наук, которая охватывает биологию (например, эволюционную психологию, нейроэкономику). Однако в отличие от других наук, которые направлены на биологические субобласти (неврологию) или концепции (эволюцию), биодемография не имеет точных биологических границ, что делает ее не только более всеобъемлющей междисциплинарной концепцией, но также имеющей глубокие биологические корни дисциплиной.

Во-вторых, иерархические организации, которыми занимается как биология (клетка, орган, индивидуум), так и демография (индивидуум, когорта, популяция), формируют цепь, в которой индивидуум служит связью между низшим механистическим уровнем и высшим функциональным уровнем. Биодемография идеально предназначена для дополнения и углубления исследований по старению человека путем построения теорий, использующих математическое и статистическое моделирование, проверку гипотез экспериментальными методами, и поиска совпадений, используя генетические и эволюционные концепции.

Основная проблема в определении исследовательской политики в биодемографических исследованиях состоит в выработке стратегии, которая уравнивает необходимость строить ее на главных исторических усилиях и в то же время поддерживать новые, креативные и, в свое время, исследования с высоким риском, которые могут указать новые направления исследования. Стратегия развития исследований в биодемографии на ближайшее будущее состоит в использовании старения как главной, но не единственной организационной концепции, распространяющей цели на развитие новых направлений, привлечение новых исследователей, объединяя исследования на механистическом и функциональном уровнях как в лабораториях, так и в естественной среде, и использовании генетики и моделирования как пересекающихся тем (Carey, 2008).

Биодемографические исследования инвалидности являются одним из важных новых направлений не только потому, что эксперименты на лабораторных животных с повреждениями (например, насекомыми) проливают свет на универсальные свойства и характеристики процесса инвалидизации, свойственные инвалидности у человека, но также потому, что результаты исследований повреждений на животных могут дать представления о глубине, содержании и цели исследований по экологии, эволюции и поведению. Примерами исследований в этом направлении могут быть изучение естественной истории инвалидности, экспериментальные манипуляции и искусственная инвалидизация, биодемография инвалидности людей, принципы инвалидности, биодемография смерти (Carey, 2008).

В рамках эволюционной, экологической и поведенческой биодемографии могут развиваться исследования эколого-геронтологических закономерностей, описывающих взаимоотношения между вариациями в продолжительности жизни и окружающей средой, в которой обитает вид. Представляются перспективными исследования в этих направлениях в дикой природе. Другой проблемой в этой области является оценка последствий для организма изменений, происходящих в организме внутриутробно, в частности низкого или избыточного веса тела при рождении, предрасполагающих к хроническим заболеваниям во взрослой жизни.

При изучении биодемографии социальности интерес представляют генетика социального поведения, связь между моделями социальности у человека и животных, в том числе живущих и в дикой природе. Особую ценность имеют исследования этих вопросов на приматах.

Геномная и генетическая биодемография рассматривает значение индивидуальных возрастных изменений в экспрессии генов для продолжительности жизни, а также такие аспекты, как генетика и структура семьи, селекция предпочтительного пола, генетическая предрасположенность к раку или иным хроническим заболеваниям.

Быстро развивающимся направлением биодемографии является более интенсивный математический анализ результатов исследований, включающий исследования по эволюционным теориям, математические модели мутационного отбора, объединенный анализ лонгитудинальных данных, оценку рисков и таблиц дожития, анализ лонгитудинальных траекторий и генных профилей (Яшин и др., 2007; Carey, 2008).

Л и т е р а т у р а

Белозерова Л. М. Оценка биологического возраста по эхокардиографии // Успехи геронтол. 2006. Т. 19. С. 90—92.

Вишневский А. Г. Воспроизводство населения и общество: История, современность, взгляд в будущее. М.: Финансы и статистика, 1982. 287 с.

Демографический ежегодник России 2002. М.: Госкомстат России, 2002. 397 с.

Кременцова А. В., Конрадов А. А. Историческая динамика распределения продолжительности жизни человека // Успехи геронтол. 2001. Т. 8. С. 14—21.

Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Математическое моделирование в геронтологии — стратегические перспективы // Успехи геронтол. 2003. Т. 12. С. 80—87.

Пирожков С. И., Сафарова Г. Л. Тенденции старения населения России и Украины: демографические аспекты // Успехи геронтол. 2000. Т. 4. С. 14—20.

Пирожков С. И., Сафарова Г. Л. Демографические прогнозы для России и Украины // Успехи геронтол. 2001. Т. 7. С. 26—36.

Пирожков С. И., Сафарова Г. Л., Щербов С. Я. Старение населения России и Украины: взгляд в будущее // Успехи геронтол. 2007. Т. 20, № 2. С. 14—22.

Россет Э. Продолжительность человеческой жизни / Пер. с польск. М.: Прогресс. 1981. 384 с.

Сафарова Г. Л. Демографические аспекты старения населения России // Успехи геронтологии. 1997. Т. 2. С. 20—24.

Сафарова Г. Л. Старение населения и структура домохозяйств Санкт-Петербурга // Клинич. геронтол. 2001. Т. 7, № 5—6. С. 69—74.

Сафарова Г. Л. Старение населения Санкт-Петербурга: современное состояние и среднесрочные прогнозы // Успехи геронтол. 2002. Т. 10. С. 18—28.

Сафарова Г. Л. (ред.). Старение населения Санкт-Петербурга: социально-демографические аспекты / Под ред. Г. Л. Сафаровой. СПб.: Система, 2006. 176 с.

Урланис Б. Ц. Эволюция продолжительности жизни. М., 1978. 312 с.

Френкель З. Г. Удлинение жизни и активная старость. Л.: ГИДУВ, 1945. 372 с.

Яшин А. Я., Романюха А. А., Михальский А. И. и др. Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины // Успехи геронтол. 2007. Т. 20, № 1. С. 7—19.

Carey J. R. Biodemography: research prospects and directions // Demogr. Res. 2008. In press.

Carey J. R., Vaupel J. W. Biodemography // Handbook of Population / Eds D. Poston, M. Michlin. N. Y.: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2005. P. 625—658.

Doblhammer G., Vaupel J. W. Lifespan depends on month of birth // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 2934—2939.

Kalache A., Gatti A. Active ageing: a policy framework // Успехи геронтол. 2003. Т. 11. С. 7—18.

Kirk D. Demographic transition theory // Popul. Stud. 1996. Vol. 50. P. 361—387.

Kishi S., Uchiyama J., Baughman A. M. et al. The zebrafish as a vertebrate model of functional aging and very gradual senescence // Exp. Gerontol. 2003. Vol. 38. P. 777—786.

Korpelainen H. Human life histories and the demographic transition: A case study from Finland, 1870—1949 // Am. J. Phys. Anthropol. 2003. Vol. 120. P. 384—390.

Lutz W., O'Neill B. C., Scherbov S. Europe's population at a turning point // Science. 2003. Vol. 299. P. 1991—1992.

Lutz W., Sanderson W., Scherbov S. The coming acceleration of global population // Nature. 2008. Vol. 451. P. 716—719.

Oeppen J., Vaupel J. W. Broke limits to life expectancy // Science. 2002. Vol. 296. P. 1029—1031.

Robine J.-M., Michel J.-P. Looking forward to a general theory on population aging // J. Gerontol. Med. Sci. 2004. Vol. 59A. P. 590—597.

The Aging Factor in Health and Disease. Workshop Report. N.Y.: International Longevity Center, USA, Ltd., 1999. 24 p.

Tinker A. The social implications of an ageing population // Mech. Ageing Dev. 2002. Vol. 123. P. 729—735.

Tuljapourkar S., Li N., Boe C. A universal pattern of mortality decline in the G7 countries // Nature. 2000. Vol. 405. P. 789—792.

Vaupel J. W., Carey J. R., Christensen K. et al. Biodemographic trajectories of longevity // Science. 1998. Vol. 280. P. 855—860.

Yashin A. I., Begun A. S., Boiko S. I. et al. New age patterns of survival improvement in Sweden: do they characterize changes in individual aging? // Mech. Ageing Dev. 2002. Vol. 123. P. 637—647.

Yashin A. I., Iashine I. A. How frailty models can be used for evaluating longevity limits: taking advantage of an interdisciplinary approach // Demography. 1997. Vol. 34. P. 31—48.

ДОЛГОЖИТЕЛИ: ДЕТЕРМИНАНТЫ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ У ЧЕЛОВЕКА

Зачем же долгой жизни ты желаешь,
Коль тайну мира так и не узнаешь?

Фирдоуси (934—1024 гг.)

17.1. ДИНАМИКА ЧИСЛЕННОСТИ СТОЛЕТНИХ

Я предпочитаю старость альтернативе.

Морис Шевалье

До середины XX века число долгожителей, особенно лиц, достигших столетнего возраста было весьма невелико. Полагают, что до 1800 г. не было лиц, перешагнувших этот рубеж (Jeune, Kannisto, 1997). Однако начиная с 1950 года их число удваивалось каждые 10 лет в странах с низкой смертностью, таких как страны Западной Европы и Япония. Данные о динамике показателем численности столетних в некоторых странах представлены в табл. 17.1.

Можно видеть, что в некоторых странах наблюдаются определенные флюктуации в численности столетних. Полагают, что они могут быть связаны как с миграционными факторами, такими как массовая эмиграция из Европы в США перед Второй мировой войной. Среди других факторов, определяющих флюктуации, рассматривают изменения территориальной принадлежности некоторых территорий ряда государств и повышение качества регистрации и верификации столетних (Robine, Caselli, 2005).

В России число столетних на 1 млн населения в 1979 г. составило 43,6, в 1989 г. — 68,0; в 1993 г. — 67,4; в 1995 — 48,7 и в 1996 г. — 36,8 (Никитин и др., 1999), т. е. также наблюдаются колебания численности столетних.

В 1997 г. в возрасте 122 лет 64 дней умерла француженка мадам Jeanne Louise Calment, зарегистрированная Книгой рекордов Гиннесса как имевшая подтвержденную документально максимальную продолжительность жизни человека (Robine, Allard, 1998). Существует довольно устойчивое мнение, что в некоторых регионах мира, например в горах Кавказа или Эквадора, проживают люди с исключительным долголетием (до 140 лет и более). Тщательные исследования не смогли обнаружить ни в Азербайджане, ни в других такого рода регионах примеров исключительного долголетия (Perls et al. 2002). Обычно столетними себя называли лица, использовавшие свидетельства о рождении или церковные сертификаты, принадлежащие старшим родственникам (дядьям или теткам) и имевшим одинаковые со

Таблица 17.1

Динамика количества лиц в возрасте 100 лет и старше на 1 млн населения в странах с низкой смертностью в 1960 — 2001 гг. (Jeune, Kallisto, 1997; Robine, Caselli, 2005, с изменениями)

Страна	1960 год	1990 год	2001 год
Швейцария	5.4	50.4	89
Франция	8.1	67.9	76
Италия	5.4	35.5	54
Япония	1.7	25.3	53
Англия и Уэльс	11.6	76.3	53
Швеция	9.6	68.1	51
Норвегия	20.4	70.7	41
Дания	4.1	62.8	37
Нидерланды	5.4	54.7	29

своим имена. Нельзя сказать, что долгожители в Азербайджане не были достаточно изучены. Действительно, многие люди доживали до 80—90 лет и имели хорошее здоровье.

Всестороннее исследование медико-социальных аспектов долгожительства имеет высокий приоритет в современной геронтологии. Полагают, что лица, прожившие 100 лет и более представляют собой лучший пример успешного старения, поскольку у них практически отсутствуют основные ассоциированные со старением заболевания или они развиваются значительно позднее (Franceschi et al., 2008). Опубликованы результаты исследования столетних в Финляндии (Louhija, 1994), Китае (Zhenglian et al., 1997), Японии (Tauchi et al., 1999), Дании (Andersen-Ranberg et al., 2001) и ряде других стран. В монографии «Японские столетние: медицинские исследования финальных стадий жизни человека» (Tauchi et al., 1999) обобщен уникальный по объему и многогранности изучения различных аспектов материала. Число столетних, зарегистрированных в Японии, выросло со 153 в 1963 г. до 10 158 в 1998 г. При этом, в отличие от стран Европы, в Японии установлены существенные региональные различия в их числе. Так, если в префектуре Окинава столетних было 22.55 на 100 000 населения, то в префектуре Саитама только 2.91 на 100 000 населения. В 2002 г. число столетних достигло на Окинаве уже 55.4 на 100 000 человек (Willcox et al., 2006, 2006a). Интересны данные о месте рождения столетних. Среди столетних жителей Токио лишь 33.4 % родились в городах, тогда как 44.4 % родились в сельскохозяйственных деревнях, 13.5 % — в рыбацких деревнях и 8.5 % в горных деревнях (Tauchi et al., 1999). В отличие от токийских столетних, в префектуре Окинава 79.2 % жителей, достигших этого возраста, никогда не покидали места своего рождения. Среди 349 токийских столетних лишь 3.4 % не имели сиблингов, тогда как среди остальных число братьев и/или сестер составило в среднем 4.3 при максимуме 12. Примечательно, что среди столетних мужчин они были первым или вторым в семье сыном, а среди

женщин — они были первой или второй дочерью. При анализе без разделения по полу оказалось, что порядок рождения не коррелировал с вероятностью дожить до 100 лет. Среди всех японских столетних 22 % никогда не посещали школу, 75 % закончили только начальную школу и лишь 2 % закончили среднюю школу. Университетское образование имели лишь немногие (1 %). Однако токийские столетние имели существенно более высокий уровень образования: не имели никакого образования лишь 4 %, начальную школу окончили 63.3 %, 19.8 % получили среднее образование, а 12.6 % — высшее образование. По данным на 1993 г. среди 500 столетних японцев (в целом по стране) 18.2 % мужчин имели высшее образование. Можно предполагать, что люди с более высоким уровнем образования находились в более экономически привилегированном положении, что позволяло иметь лучшее состояние здоровья и предупреждать заболевания. Однако на Окинаве 18 % столетних мужчин и 42 % женщин никогда не посещали школу, что свидетельствует о том, что высокий уровень образования не является универсальным фактором, способствующим долголетию во всех регионах (Tauchi et al., 1999; Willcox et al., 2006). В Греции среди 113 мужчин и 376 женщин в возрасте 100 лет и более было соответственно: неграмотных — 23 и 73 %, с начальным образованием — 58 и 24 %, окончивших среднюю школу — 14 и 3 %, с высшим образованием — 5 и 0.3 % (Stathakos et al., 2005).

Значителен рост числа столетних и в Китайской Народной Республике. С 1982 по 1990 г. их число увеличивалось ежегодно на 7.1 %, составив в 1990 году 6681 человек (Zgenglian et al., 1997). Как и в других странах, в Китае среди столетних было значительно больше женщин. 71 % мужчин и 93 % женщин среди них были неграмотны, так как не получали никакого образования. Среди медико-социальных факторов, изученных у столетних, многие могут иметь благоприятное значение для долголетия, тогда как другие — негативное. К первым можно отнести такие факторы, как высокий уровень образования, уровень доходов, проживание в семье, неупотребление табака и алкоголя (Tauchi et al., 1999). Большое значение имеют особенности питания и диетические привычки на протяжении жизни. Среди японских столетних обоего пола лишь 5.1 % курят табак (для мужчин этот показатель несколько выше — 9.9 %). Однако отмечены достаточно заметные региональные вариации этого показателя — от 3.2 % в префектуре Аичи до 12 % на Окинаве (Tauchi et al., 1999). Среди столетних, проживающих на Окинаве, 45.5 % никогда не употребляли алкогольные напитки, тогда как 18 % потребляют их регулярно.

L. S. Coles (2005) опубликовал тщательно проверенный Международным комитетом демографии список лиц, проживших 110 и более лет. В списке 95 человек, среди которых 45 были живы на 31 декабря 2003 г. и 50 умерли в течение 2003 года. Самыми старыми среди живых были Шарлотта Бенкнер (США) и Хуан Риудавец, им исполнилось 114 лет, а Камато Хонго из Японии, умерший 31 октября 2003 г., пережил на 1.5 месяца свое 116-летие. В списке — представители 13 стран, причем в США сверхдолгожителей было больше всего — 46 человек, в Японии — 17, в Италии — 12,

по 4 — в Германии и Норвегии, в остальных — по 2—1 (Испания, Нидерланды, Великобритания, Португалия, Канада, Франция, Бельгия и Швеция). В США в 1990 г. было около 28 тысяч лиц старше 100 лет, в 2001 г. — 42 тысячи и прогноз на 2050 г. — 834 тысяч столетних. Персональные интервью с 7 сверхдолгожителями позволили охарактеризовать основные черты их здоровья. Всем были свойственны существенное снижение слуха и зрения, потеря обоняния, потеря зубов (корригированная протезированием), тонкая морщинистая кожа, плохая ориентация, сохранение долговременной памяти. Существенные нейродегенеративные заболевания выявлены лишь в 1 случае. Все обследованные имели отменное здоровье в молодости и впервые обратились к врачу после достижения 90 лет. Среди них не было страдающих ожирением, хотя были курильщики и пьющие, мало кто регулярно занимался физическими упражнениями или следил за диетой. Почти все имели братьев и сестер или родителей-долгожителей. Не всем умершим супердолгожителям удастся произвести аутопсию. Обычно против этого возражают их родственники. Вместе с тем морфологическое исследование тканей таких лиц имело бы чрезвычайно большое научное значение. Автор статьи полагает, что, несмотря на существенный рост числа столетних и супердолгожителей, трудно ожидать, что в ближайшие годы будет превзойден рекорд француженки Жанны Кальмент, прожившей 122 года 164 дня.

В 2006 г. был опубликован верифицированный список 60 человек, проживших 114 лет и более, как умерших, так и живых (таких было 3 человека) на 11 августа 2006 г. (Los Angeles Gerontology Research Group, 2006). Среди них 6 мужчин и 54 женщины (1 : 9) из 14 стран. Больше всего супердолгожителей было в США — 31 человек. Затем следует Япония — 15 человек, Великобритания — 8, Франция — 5 и Пуэрто-Рико — 2. Другие страны в этом списке были представлены только одним супердолгожителем каждая.

Второе место после Ж. Кальмент и первое место в списке среди мужчин-долгожителей занимает мужчина-японец, который прожил 120 лет 237 дней. 119-летнего возраста достигла 1 женщина, 117 лет — 2 женщины, 116 лет — 4 женщины, 115 лет — 1 мужчина и 11 женщин. Остальные, упомянутые в списке, преодолели рубеж 114 лет.

17.2. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ПРИЧИНЫ СМЕРТИ У СТОЛЕТНИХ

Что ни год — уменьшаются силы,
Ум ленивее, кровь холодней....

Н. А. Некрасов

Исследования, в которых производилось сравнение столетних с пожилыми (обычно около 60 лет, когда драматически растет смертность, чтобы избежать когортного эффекта), свидетельствуют о том, что столетние не подвержены основным ассоциированным с возрастом заболеваниям, и не-

большое их число может иметь вполне хорошее здоровье (категория, обозначаемая как «группа А» С. Franceschi и соавт. (2000), как «беглецы» («escapers») по J. Evert и соавт. (2003), или как «исключения» («exceptionals») по классификации Y. Gondo и соавт. (2006). С. Franceschi и соавт. (2007) полагают, что столетние не являются самыми крепкими (robust) представителями своей возрастной когорты, а скорее теми, кто лучше адаптируется и реадаптируется как с биологической, так и не с биологической точек зрения. В качестве примера авторы приводят наблюдения о том, что у столетних часто более выражена личность и хорошее настроение перед лицом жизненных стрессов (например, при личном горе и т. п.), что помогает им выжить. Отмечают, что среди столетних 15—25 % имеют вполне сохраненные когнитивные функции, а у тех, у кого они все же снижены, клинические проявления нарушений этой функции в 90 % случаев наблюдались в возрасте 92 лет (Hitt et al., 1999; Perls, 2005).

Большой интерес представляет анализ характера заболеваемости у столетних. Заболевания, являющиеся серьезной проблемой для пожилых людей, такие как деменция, атеросклероз, болезнь Паркинсона и некоторые другие, сравнительно редко выявлялись у столетних японцев. У них также были редки заболевания сердечно-сосудистой системы, у них нечасто обнаруживали повышенное кровяное давление, а основные биохимические показатели в крови были в нормальных пределах. У лиц в возрасте 100 лет и старше редко выявлялись злокачественные новообразования, не наблюдалось существенных отклонений в уровне гормонов или иммунологическом статусе (Tauchi et al., 1999). Среди обследованных 269 столетних, проживающих в Токио, гипертония наблюдалась в 29.4 % случаев, сердечно-сосудистые заболевания — в 19.0 %, апоплексия — в 13.8 %, сахарный диабет — в 3.3 %, перелом бедра — в 24.5 %, злокачественные опухоли — в 12.6 %, хроническая легочная недостаточность — в 10.8 % (Shimizu et al., 2004).

В табл. 17.2 суммированы данные о выявленной патологии у жителей двух префектур в Японии в сопоставлении с соответствующими показателями у столетних жителей Санкт-Петербурга.

Можно видеть, что жители преимущественно аграрного региона (префектура Аичи) по сравнению со столетними жителями мегаполиса Токио имели существенно более высокую частоту различных заболеваний, кроме заболеваний сердечно-сосудистой системы, частота которых была одинакова. Однако состояние здоровья столетних жителей Санкт-Петербурга было много хуже, чем у столетних префектуры Аичи. Возможно, что на здоровье столетних жителей Санкт-Петербурга сказались последствия блокады во время Второй мировой войны, поскольку большинство из них были в кольце блокады.

По данным Датского популяционного исследования 207 лиц в возрасте более 100 лет 72 % из них имели сердечно-сосудистые заболевания, остеоартрит — 54 %, гипертоническую болезнь — 52 %, деменцию — 51 %, и ишемическую болезнь сердца — 28 % (Andersen-Ranberg et al., 2001). В среднем каждый обследованный имел 4.3 заболевания. Лишь у одного из

Таблица 17.2

Частота различных заболеваний у столетних жителей двух префектур Японии и Санкт-Петербурга (Tauchi et al., 1999; Пушкова, Ленская, 1999)

Заболевания	Япония				Санкт-Петербург, n = 38	
	Префектура Аичи, n = 200		Токио, n = 331			
	n	%	n	%	n	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы*	39	19.5	64	19.3	14	36.9
Патология зрения	54	27.0	6	1.8	10	26.3
Заболевания нервной системы	24	12.0	10	3.0	11	28.9
Заболевания опорно-двигательного аппарата	30	15.0	1	0.3	25	65.8
Перелом шейки бедра	19	9.5	7	2.1	8	21.1
Деменция	32	16.0	5	1.5	10	26.3

Примечание. * — у жителей Японии — гипертоническая болезнь.

207 при обследовании не было выявлено каких-либо хронических заболеваний. В Китае 58.8 % мужчин и 50 % женщин в возрасте с 100 лет и более страдали каким-либо серьезным заболеванием, однако около 41.2 % мужчин и 48.5 % женщин при обследовании не имели серьезных заболеваний.

При обследовании 113 мужчин и 376 женщин в возрасте 100 лет и более в Греции было установлено, что примерно у одной трети не было никаких «серьезных» проблем со здоровьем (Stathakos et al., 2005). Индекс массы тела составил в среднем 23.7 кг/м² у мужчин и 22.4 кг/м² у женщин. Примерно треть мужчин и 20 % женщин вели активный образ жизни. Относительное число (в %) столетних мужчин и женщин, страдавших различными заболеваниями, составило соответственно: остеопороз — 38 и 52 %; остеоартрит — 29 и 52 %; нарушения зрения или слепота — 43 и 39 %; потеря слуха — 39 и 40 %; гипертония — 23 и 43 %; деменция — 10 и 22 %; дыхательная недостаточность — 15 и 10 %; стенокардия — 6 и 11 %; сахарный диабет — 5 и 6 %; болезнь Паркинсона — 4 и 4 %; перенесли инсульт — 11 и 12 %; инфаркт миокарда — 5 и 4 %; болели раком — 3 и 4 %.

Распространенность сахарного диабета среди столетних за последние 15 лет XX века увеличилась с 5.9 % в 1985 г. до 7.3 % в 1999 г., однако была значительно меньшей, чем среди лиц в возрасте от 65 до 64 лет, у которых эти показатели составили 13.11 и 15.11 % соответственно (Motta et al., 2008). Авторы отмечают, что сахарный диабет не способствует достижению столетнего возраста.

Особый интерес представляют сведения о состоянии здоровья и заболеваемости супердолгожителей. При обследовании 32 жителей США в возрасте от 110 до 119 лет было установлено, что 59 % из них в разной степени не могли себя обслуживать, тогда как 41 % были функционально независи-

Таблица 17.3

**Основные причины смерти у столетних и лиц старше 85 лет,
умерших не в больнице (Benzlanovich et al., 2005, с изменениями)**

Причина смерти	Столетние, n = 40		Пациенты старше 85 лет, n = 1880	
	число	%	число	%
Сердечно-сосудистые заболевания	27	68	1465	78
Заболевания дыхательной системы	15	15	246	13
Заболевания желудочно-кишечного тракта	2	5	94	5
Рак	0	0	27	1
Заболевания ЦНС	1	2	53	3
Заболевания мочеполовой системы	0	0	26	1
Метаболические заболевания	0	0	2	0.1

мы или требовали минимальной помощи (Schoenhofen et al., 2006). Только немногие из этой группы имели в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, включая 2 случая инфаркта миокарда (6 %) и 4 случая инсульта (13 %). 7 человек (22 %) принимали гипотензивные средства в связи с гипертензией, у 8 (25 %) в прошлом был рак (излеченный), в 1 случае был сахарный диабет и еще в одном — болезнь Паркинсона. 14 обследованных (44 %) имели проявления остеопороза и 28 (88 %) — катаракту. Таким образом, супердолгожители имели или замедленное течение заболеваний, или избегали их в своей исключительно долгой жизни.

Небезынтересны данные о причинах смерти 40 столетних жителей Вены (Австрия), которые умерли не в больнице (Berzlanovich et al., 2005). Были проанализированы результаты аутопсии 11 мужчин и 29 женщин в возрасте от 100 до 108 лет, отобранные из 42 398 аутопсий, произведенных за 18 лет в Институте судебной медицины Вены. Несмотря на то что в 60 % случаев столетние описывались в медицинских документах как здоровые люди, в 100 % на аутопсии были установлены острые органические нарушения, которые привели их к смерти. В 58 % это были сердечно-сосудистые заболевания, 25 % составили заболевания дыхательной системы, поражения желудочно-кишечного тракта в 5 % и сосудов головного мозга в 2 % (табл. 17.3). Естественно, что многие столетние имели сопутствующие заболевания (сердечную недостаточность, неврологические заболевания, болезни печени и желчекаменную болезнь), которые не были причиной их смерти. Эти наблюдения соответствуют данным о причинах смерти столетних в Дании, у которых 78 % составили также сердечно-сосудистые заболевания (Anderesen-Ranberg et al., 2001). Случаев рака в этой группе выявлено не было. О существенном снижении риска развития злокачественных новообразований у столетних людей сообщается в ряде работ (Bordin et al., 1999; Miyashi et al., 2000; Pompei, Wilson, 2001).

В рамках проекта изучения столетних в Новой Англии (США) были проанализированы сведения о заболеваемости раком у 1143 человек

(776 женщин и 367 мужчин) в возрасте от 90 до 119 лет (Andersen et al., 2005). Злокачественные новообразования (без учета рака кожи) были выявлены у 20 % женщин (152 случая) и 22 % мужчин (80 случаев), что существенно ниже, чем вероятность развития рака за всю жизнь (0—85 лет) по данным SEER Национального института рака США, которая составляет 34.4 %. Наиболее частыми у долгожителей были злокачественные новообразования предстательной железы (11.7 % всех мужчин), молочной железы (8.2 % всех женщин) и толстой кишки (5.7 %). При сравнении данных SEER и у долгожителей наиболее существенно различались частота рака легкого (6.0 % против 0.7 %) и неходжкинской лимфомы (1.7 % против 0.3 %). Средний возраст пациентов-долгожителей, у которых был выявлен рак, составил 80.5 лет, тогда как в общей популяции средний возраст впервые выявленного рака составляет 63.2 года, т. е. задержка составляет в среднем 17.3 года (Andersen et al., 2005). Для рака молочной железы эта задержка составила 20.5 года, для рака толстой кишки — 11.3 года, рака предстательной железы — 12.4 года, а для неходжкинской лимфомы — 34.9 года.

17.3. ИЗУЧЕНИЕ ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА В РОССИИ

В России одним из первых разработал и частично внедрил комплексную программу обследования долгожителей С. П. Боткин (1899). В период до 1917 г. были лишь единичные исследования, посвященные долгожителям, среди которых можно отметить работы С. А. Новосельского (1908), который провел анализ числа умерших старше 85 лет на 1000 живущих лиц того же возраста в 11 странах Европы. С. А. Новосельский описал замедленное вымирание стариков как процесс, обусловленный доживанием до 70—90 лет преимущественно лиц с высокой «жизнеспособностью» (цит. по: Маньковский и др., 1985). В годы существования СССР обширные исследования долгожительства в стране проводились в Абхазии, на Украине, Грузии, Башкирии, Белоруссии и других регионах (Маньковский и др., 1985).

К сожалению, только в нескольких учреждениях России ведутся серьезные исследования медико-социальных аспектов долгожительства. В Институте терапии СО РАМН (Новосибирск) изучены региональные и этнические особенности распространенности долгожительства в Сибири и на Дальнем Востоке. Установлено, что величины индексов долгожительства (ИД2), рассчитываемых на основании данных о численности населения как отношение числа лиц 90 лет и старше к числу лиц 60 лет и старше, умноженное на 1000, в Западной Сибири приближаются к уровню общероссийских показателей, тогда как в Восточной Сибири и особенно на Дальнем Востоке они ниже (Никитин, Татаринова, 1998; Никитин и др., 1999). За период 1979—1993 гг. отмечается снижение ИД2 как в России в целом, так и в Сибири, и на Дальнем Востоке.

Было также установлено снижение доживаемости сибиряков до долголетнего возраста, о чем свидетельствуют данные таблиц смертности, увеличение смертности в старших возрастах, в том числе долгожителей, от болезней системы кровообращения, дыхания, злокачественных новообразований. Авторы полагают, что процесс снижения показателей долгожительства отчасти связан с ухудшающейся экологической, социальной и экономической ситуацией в стране. Большой интерес представляют полученные исследователями данные о распространении долгожительства среди коренного населения Сибири и Дальнего Востока. Индексы долгожительства, рассчитанные для всего коренного населения региона, а также для малочисленных народностей Севера, оказались выше среднероссийского уровня. Некоторые сибирские народности (тофалары, ульчи, орочи, ненцы, хакасы, якуты, эвены, эвенки, алтайцы) отличаются высокими индексами долгожительства, тогда как у ряда аборигенных популяций долгожителей не обнаружено совсем (ительмены, удэгейцы, эскимосы, нганасаны, юкагиры, алеуты) (Никитин и др., 1999).

Иная картина наблюдается в другом регионе Сибири — Тюменской области, где на долю лиц пожилого и старческого возраста приходится 29 %, а за последние 5 лет этот показатель увеличился на 7 % (Болотнова, Логинова, 2001). ИД2, рассчитанный для Тюменской области, оказался выше среднероссийского и имеет отчетливую тенденцию к увеличению. Авторами проведено комплексное обследование 84 человек в возрасте от 90 до 102 лет и показано, что высокая продолжительность жизни родителей, отсутствие осложнений хронических заболеваний внутренних органов, сформированные механизмы адаптации к суровому климату Тюменского региона за счет длительного проживания на этой территории, отсутствие миграции в другие районы России, являются важными факторами, определяющими феномен долгожительства. Анализ показателя индекса долгожительства в Самарском регионе, выявил его рост, который продолжался до 2003 г. (максимальное значение — 1.46), но уже в 2004 году он резко снизился до уровня 1999 г. и составил 1.25, а за 2005 г. вновь увеличился до 1.34 (Захарова, Шишкова-Лаврус, 2007).

Санкт-Петербург, один из крупнейших городов страны, характеризуется высокими темпами постарения населения. Число долгожителей (лиц старше 90 лет) за 20 лет, прошедших с 1979 г., удвоилось и составило в 1996 г. 10 143 человека на 4 768 746 жителей города. Существенно выросла за этот же период и численность столетних — с 92 до 150 человек (табл. 17.4). Появилась совершенно новая возрастная группа — люди от 106 до 108 лет (Пушкова, Ленская, 1999).

Авторами было комплексно обследовано 380 человек старше 90 лет, из них старше 100 лет. Данные, приведенные в табл. 17.5, свидетельствуют о том, что заболевания сердечно-сосудистой системы и нервной системы у столетних встречались существенно реже, чем у лиц в возрасте 90—99 лет, тогда как частота деменций, заболеваний опорно-двигательного аппарата и переломы шейки бедра в этих группах была практически одинаковой.

Таблица 17.4

**Численность долгожителей в Санкт-Петербурге (человек)
(Ленская, 2006, с дополнениями)**

Возраст	1979	1989	1994	1996	2001	2003
90—99 лет	5197	5805	8636	10143	13451	14647
100+	92	95	191	150	369	845
Постоянное население, млн чел.	4.6	5.0	4.8	4.8	4.6	4.5

У столетних в 2 раза чаще выявлялась различная патология слуха, но в 3 раза реже — патология зрения.

С 1996 г. все обследованные находятся под динамическим наблюдением. За этот период из 38 столетних умерло 15 человек. Основной причиной смерти явилась прогрессирующая цереброваскулярная недостаточность — 8 человек, 3 человека умерли от сердечной недостаточности и в 4 случаях причиной смерти стали перелом шейки бедра и его осложнения. Ни в одном случае в группе столетних онкологическое заболевание, сахарный диабет или острое инфекционное заболевание не были основной причиной смерти. Интересным феноменом у обследованных было выявленное авторами своеобразное «исчезновение» хронических заболеваний у долгожителей, в частности сахарного диабета. Отмечено, что, несмотря на распространенность цереброваскулярной недостаточности у столетних, только у 19 % из них она привела к деменции. Изучение возрастного распределения частот аллелей Апо СIII в пределах функционального участка связывания инсулина в

Таблица 17.5

**Частота различных заболеваний у долгожителей Санкт-Петербурга
(Пушкова, Ленская, 1999)**

Заболевание	90—99 лет, n = 342		100 лет и более, n = 38	
	абс. число	%	абс. число	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы	341	99.7	14*	36.9
Патология органов чувств:				
слуха	52	15.2	12*	31.6
зрения	271	79.2	10*	26.3
Заболевания нервной системы	289	84.5	11*	28.9
Заболевания опорно-двигательного аппарата	230	67.3	25	65.8
Перелом шейки бедра	67	19.6	8	21.1
Деменция	59	17.3	10	26.3

Примечание. * — $p < 0.01$.

Таблица 17.6

Показатели долгожительства в Санкт-Петербурге и штате Айова (США)

Показатель	Санкт-Петербург, 1997 г.	Штат Айова, 1990 г.
Население, чел.	4768746	2776755
Количество 100-летних	150	332
Количество 100-летних по отношению ко всему населению, %	0.003	0.01
Количество людей старше 65 лет	603258	426106
Количество лиц 65 лет и старше по отноше- нию ко всему населению, %	12.65	15.35
Количество 100-летних по отношению к по- жилому населению, %	0.02	0.08

группе из 137 престарелых жителей Санкт-Петербурга (возраст 70—106 лет) и контрольной группы из 110 школьников (возраст 6—17 лет) показало, что частота мутационного события в иммунорегуляторном участке гена APO C-III положительно коррелирует с продолжительностью жизни (S. Anisimov et al., 2001).

Сопоставление демографических показателей Санкт-Петербурга и штата Айова (США) по показателям долгожительства выявляется сходная тенденция: увеличение в два раза числа долгожителей за последние 10 лет (Пушкова и др., 1997). Однако индекс долгожительства существенно выше в Айове (табл. 17.6), также значительно лучше соотношение полов среди долгожителей.

17.4. ПЛАСТИЧНОСТЬ СТАРЕНИЯ: УРОКИ НЕДАВНЕЙ ИСТОРИИ

Старение! Возраст успеха. Знания правды.
Изнанки ее. Изгнания. Боли.

Иосиф Бродский

Данные о динамике смертности в Германии во второй половине XX века представляют особый интерес для социальной демографии и геронтологии. Недавняя история этой страны дает уникальную возможность оценить влияние политических, экономических и социальных факторов на смертность населения. До 1945 г. немцы, жившие в восточных и западных регионах страны, имели общее культурное и историческое прошлое, включая экономику и политическую систему. Между 1949 и 1989 гг., однако, Восточная (бывшая ГДР) и Западная Германия (бывшая ФРГ) жили в условиях различного политического и экономического строя. После объединения Германии в 1990 г. обе немецкие популяции снова интегрировались в единую политическую и экономическую систему. После окончания Второй ми-

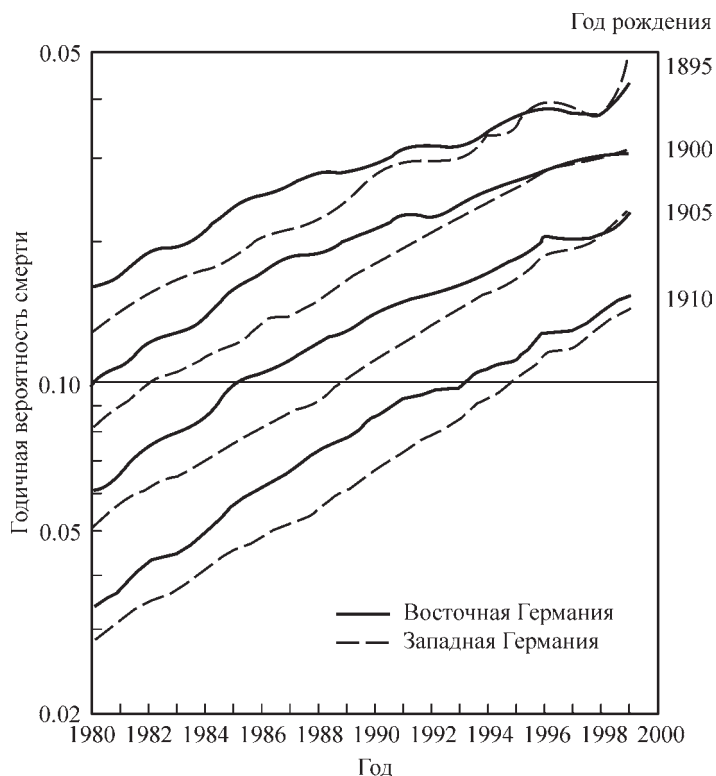


Рис. 17.1. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении в Восточной и Западной Германии в 1970—1996 гг. (Statistisches Bundesamt, 1980—1998).

ровой войны смертность в Восточной Германии была выше, чем в Западной Германии (Scholz, 1996). С начала 1950-х годов смертность в ней достигла довоенного уровня и даже была несколько ниже, чем в ФРГ, причем ожидаемая продолжительность жизни восточных немцев-мужчин была даже большей, чем западных немцев, вплоть до середины 1970-х годов. Показатели смертности женщин были практически одинаковы для обеих частей страны с начала 1950-х до начала 1970-х гг. После этого периода тенденции смертности существенно изменились. Если в Восточной Германии показатели ожидаемой продолжительности жизни при рождении как для мужчин, так и для женщин увеличивались довольно медленно, то в Западной Германии начался быстрый рост этого показателя (рис. 17.1). После крушения социалистической системы в 1989 г. и объединения Германии в 1990 г. показатели ожидаемой продолжительности жизни при рождении для Восточной Германии стали увеличиваться ускоренными темпами, причем, у женщин оно было еще более впечатляющим.

В работе А. Гюнса и соавт. (2000) были проанализированы изменения в смертности в старших возрастных группах (80+ лет) и возможные их при-

Таблица 17.7

**Динамика численности столетних (на 1 млн жителей)
в Восточной и Западной Германии после их объединения**

Территория	Год	Мужчины	Женщины	Всего
Восточная Германия	1990	6.1	21.9	14.3
	1996	9.3	58.1	34.4
Западная Германия	1990	13.3	55.0	34.8
	1996	14.2	99.1	57.8

чины в период с 1970 по 1996 г. в обеих частях Германии. Оказалось, что с 1990 по 1996 г. в Западной Германии число мужчин в возрасте 100 и более лет увеличилось в 1.06 раза, а женщин — в 1.8 раза, тогда как в Восточной Германии соответствующие показатели увеличились в 1.52 и 2.65 раза соответственно (табл. 17.7).

Как можно объяснить этот феномен? Имеется достаточно много свидетельств в пользу того, что условия жизни в молодом и среднем возрасте имеют существенное значение для уровня смертности в старческом периоде. Однако молодые годы нынешние столетние немцы в обеих частях страны провели в одинаковых условиях. Изменения в характере смертности в Восточной Германии проявились очень быстро после объединения. Анализ самых различных факторов, которые могли сказаться подобным образом, позволил автором сделать вывод о том, что ключевую роль сыграли быстрые изменения в системе медицинского и социального обслуживания и в экономике, тогда как фактор миграции и изменения в стиле жизни имели меньшее значение.

Изучение динамики смертности в когортах, родившихся в Германии в 1895, 1900, 1905 и 1910 гг., показало, что до объединения страны смертность была существенно большей в Восточной Германии, чем в Западной. После объединения страны показатели смертности на территории бывшей ГДР стали быстро уменьшаться и практически сравнялись к 2000 г., особенно у женщин (Scholz, Maier, 2003).

Влияние объединения Германии на смертность в старших возрастах свидетельствует о высокой пластичности показателя ожидаемой продолжительности жизни и ключевой важности для пожилых жителей бывшей ГДР событий, которые имели место в позднем периоде жизни. Отмеченный феномен убедительно демонстрирует тот факт, что существенным улучшением качества жизни (прежде всего, медицинского и социального обслуживания) можно добиться быстрого снижения смертности людей даже в самых старших возрастных группах. В Западной Европе с 1950 по 2000 г. вероятность 80-летних людей дожить до 100 лет увеличилась в 20 раз (Vaupel et al., 2003). Это увеличение обусловлено прежде всего улучшением экономических и социальных условий жизни населения и успехами медицинской науки. Такой вывод хорошо согласуется с результатами исследования, которое включало опрос и тщательное медицинское и психологическое обследо-

дование 110 столетних, проживавших в Риме, в котором было установлено, что психосоциальные факторы существенно влияют на здоровье и качество жизни самых старых людей (Tafaro et al., 2005).

Аристотель противопоставлял преждевременную смерть естественной смерти в старческом возрасте, утверждая, что для пожилых ничего сделать нельзя (Aristotle, 350 BC). Спустя более чем 23 века многие еще полагают, что уровень смертности в старших возрастах неизменен. Этот взгляд основан на эволюционных теориях старения, утверждающих, что старение неотвратимо, поскольку сила отбора, направленного против неблагоприятных поздно действующих мутаций, ослабевает с возрастом (Hamilton, 1966). Исследования последних лет показали, что есть альтернатива — старение достаточно пластично и выживаемость может быть существенно продлена различными генетическими и негенетическими вмешательствами (Vauplеl et al., 2003).

17.5. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТОЛЕТНИХ

Важным фактором долголетия являются географические условия и особенности, генетическая и негенетическая история (образ жизни, антропология) популяции. Прекрасной иллюстрацией может служить так называемый Сардинский проект, когда были изучены жители острова Сардиния, жившие в географической и генетической изоляции от остальной Италии. Эти исследования дали важные результаты, например, оказалось, что среди столетних жителей острова было существенно больше мужчин по сравнению с югом и даже более драматически — с севером Италии (Poulain et al., 2004). Важным наблюдением было также выявление позитивной роли некоторой степени инбридинга, способствовавшего долголетию (Caselli et al., 2006). Семейный компонент долголетия прослеживался и в других исследованиях, включавших семейные данные (родители и потомки) и данные о близнецах, что позволило прийти к выводу о том, что по крайней мере часть этого компонента имеет генетическую природу (Christensen et al., 2006; Hjelmborg et al., 2006). Этот вывод соответствует наблюдениям Ю. П. Алтухова (1998) о положительной корреляции долголетия не с гетеро-, а с гомозиготностью у человека и животных.

Исследования столетних, выполненные в различных странах Европы, привели к установлению ряда других важных особенностей этой возрастной группы, например исключительной их гетерогенности и географической вариабельности по такому, например, признаку физической работоспособности, как сила рукопожатия (Jeune et al., 2006).

Исследования генетики столетних дали также неожиданные результаты, позволившие говорить о «необычной генетике» долголетия (De Benedictis, Franceschi, 2006). Основные результаты могут быть суммированы следующим образом.

Выраженная популяционная специфичность. Получены доказательства серии различий, связанных со специфическим взаимодействием между генетикой и средой, которые различны от популяции к популяции. Эти различия представляют особый интерес, поскольку они, вероятно, лежат в основе проблемы воспроизводимости генетических исследований долголетия человека. Предполагается, что вовсе не обязательно, чтобы генетические исследования всегда воспроизводили предыдущие результаты и подтверждали друг друга, поскольку «столетний» фенотип является результатом весьма комплексных и особенных взаимоотношений между генетикой и средой. В настоящее время известна большая комплексность окружающей среды и как много существует факторов, которые оказывают влияние на индивидуальные способности справляться с ними (от условий *in utero* до количества и интенсивности инфекций, от питания до климата, и т. д.). Более того, даже исследования, выполненные на кавказских популяциях, страдают от генетической вариабельности таких популяций, которая еще достаточно высока, чтобы позволить ожидать высоковоспроизводимые результаты в различных популяциях из разных стран, особенно когда изучается эффект одного аллеля или одного генотипа, на черты такого комплексного явления как долголетие. В литературе есть несколько примеров несовпадения результатов у столетних различного происхождения (CETP, PON1 и др.). В рамках такого комплексного сценария даже более заметно, что некоторые специфические полиморфизмы изменяют долголетие в различных популяциях. Так, APOE — во всех изученных популяциях; GSTT1 — в итальянской и датской популяции; mtDNA J и C150T мутации — в итальянской, финской и японской; IL-6 — в итальянской и ирландской.

Выраженные гендерные различия. Во многих исследованиях показано, что ассоциация между генетическими вариантами и долголетием (или, напротив, с ассоциированными с возрастом заболеваниями), часто прослеживается только у мужчин, но не у женщин, или наоборот (Franceschi et al., 2000a; Bonafe et al., 2001; Dato et al., 2007; Salvoli et al., 2006). Обычно вклад генетики в достижение долголетия у мужчины больше, чем у женщин, хотя сверхдолголетия достигают чаще женщины с другой стратегией (больше культуры, меньше генетики). Этим также можно объяснить большее число столетних женщин, чем столетних мужчин (Poulain et al., 2004), а также тот факт, что столетние мужчины имеют лучшее состояние, чем столетние женщины.

Изучение показателей воспалительного статуса у столетних показало, что у них имеет место баланс между провоспалительными и анти-воспалительными факторами (Franceschi et al., 2007).

Столетним свойствен:

- высокий уровень провоспалительного цитокина IL-6, коррелирующего с особым липидным профилем (высокий уровень в плазме Lp(a), вместе с замедленной подверженностью переломам костей, несмотря на значительное снижение костной массы). У старых людей высокий уровень IL-6 рассматривается как маркер высокой уязвимости и ассоциирован со снижением мышечной силы;

- увеличенный уровень в плазме провоспалительного цитокина IL-18, который вовлечен в защитные реакции организма и развитие атеросклероза;
- увеличенный уровень в плазме провоспалительного цитокина IL-15, чья биологическая функция сходна с функцией IL-2, и который участвует в пролиферации Т-клеток памяти;
- увеличенный уровень факторов коагуляции в плазме (фибриногена, фактора Виллебранда);
- уменьшение провоспалительных и проатеросклеротических свойств тромбоцитов и увеличенная резистентность к ингибирующему действию гомоцистеина на продукцию окиси азота, низкий уровень ПОЛ в мембранах клеток, высокая текучесть мембран и нормальное содержание сиаловых кислот;
- низкий уровень концентрации в сыворотке белка теплового шока Hsp70, что наблюдается также у потомков столетних (Terry et al., 2006). Действительно, этот белок действует как сигнал опасности, стимулируя потенциальный провоспалительный ответ, включающий высвобождение провоспалительных цитокинов, окиси азота и стимуляцию врожденного и адаптивного иммунитета;
- увеличение в плазме уровня фактора некроза опухолей TGF β 1 — весьма плеiotропного цитокина с сильной супрессорной активностью в отношении многих воспалительных и иммунных реакций;
- увеличенный уровень в плазме кортизола — одного из наиболее мощных противовоспалительных веществ, продуцируемого в ответ на воздействие многих стрессоров.

При обследовании 269 столетних, проживающих в Токио, было установлено, что среди них чаще встречаются лица с группой крови B(III), чем в контрольной популяции (Shimizu et al., 2004).

Генетические исследования столетних, выполненные в последние годы, свидетельствуют о том, что у них хорошо сохранена способность к воспалительной реакции (хорошая адаптация и ремоделирование), что делает их более крепкими (robust). Однако такой воспалительный статус у столетних, коррелирующий с увеличенным риском развития уязвимости (frailty) и болезней, был компенсирован сопутствующим развитием сильного и эффективного противоспалительного ответа и высокой частотой генетических маркеров, ассоциированных с уменьшенной провоспалительной способностью (Franceschi et al., 2007) (табл. 17.8).

У столетних людей обычно низкий индекс массы тела, снижено содержание жира в теле, повышена чувствительность к инсулину и снижена толерантность к углеводам, увеличено соотношение IGF-1/IGFBP-3 в плазме крови, снижен уровень лептина, триглицеридов, свободных жирных кислот и липидов низкой плотности (Paolisso et al., 2000). У них, как правило, сохранен ночной пик секреции мелатонина (Ferrari et al., 2008).

Активность СОД в эритроцитах столетних (41 обследованный в возрасте от 100 до 105 лет) была сниженной, а активность глутатион редуктазы — повышенной по сравнению с таковой у 52 здоровых субъектов в воз-

Таблица 17.8

Генетические особенности столетних людей

Ген, аллель	Функция гена, последствия ее изменения при обычном старении	Изменение у столетних	Авторы
APOE ε4	Вызывает дисфункцию митохондрий, болезнь Альцгеймера	↓	Schachter et al., 1994
–174C полиморфизм IL-6	У мужчин увеличивает продукцию IL-6; у старых людей ассоциирован с высоким индексом веса тела и резистентностью к инсулину	↓	Bonafe et al., 2001; Barbieri et al., 2005
Аллель M694 V гена пиррина	Аллель ответственен за семейную средиземноморскую лихорадку, сверхэкспрессирован у пациентов с острым инфарктом миокарда	↓	Grimaldi et al., 2006
TLR4 + 896 полиморфизм	TLR4 входит в семейство Toll-подобных рецепторов, играющих важную роль в распознавании антигенов патогенных эпителий; снижен у пациентов с острым инфарктом миокарда	↑	Balisteri et al., 2004
IL-10 –1082GG	Ассоциирован с продукцией этого противовоспалительного интерлейкина	↑	Lio et al., 2003
Z аллель и монозиготный генотип гена AAT (α1-антитрипсина)	Полиморфизм ассоциирован с устойчивостью к острому инфаркту миокарда	↑	Listi et al., 2007
Аллель 192 R гена PON1 (пароксоназы 1)	Ген PON1 кодирует арилэстеразу, гидролизующую перекиси липидов, тем самым защищая липопротеиды высокой плотности ЛВП от ПОЛ	↑	Rea et al., 2004
IGF-1R аллель A	Регуляция уровня IGF-1	↑	Bonafe et al., 2003
GSTT1	Входит в семейство генов глутатион-S-трансферазы, защищающей от АФК и ксенобиотиков	↓	Taioli et al., 2001
CCR5 Δ32 + генотип	Делеция Δ32 вызывает мутацию в положении 185, что приводит к уменьшению мобилизации моноцитов/макрофагов в сосудистой стенке	↑	Candore et al., 2006
PARP-1 полиморфизм	Защищает ДНК от повреждений (репарация ДНК), стабильность генома	↑	Muiras et al., 1998
IL-2 –330TT генотип	IL-2 играет центральную роль в активации Т-клеточного иммунного ответа	↑	Scola et al., 2005
α1-антитрипсин, MZ генотип	Ингибитор серин протеиназы, защищает ткани от протеолитических повреждений	↑	Listi et al., 2007

расте от 60 до 79 лет (Andersen et al., 1998). Неожиданной находкой оказались данные о высокой экспрессии гена *p66^{shc}* в фибробластах, полученных от столетних людей (Pandolfi et al., 2005), поскольку известны данные о том, что мыши с нокаутным геном живут на 30 % дольше мышей дикого типа (см. главу 15).

Изучалась длина теломер в клетках крови у 812 лиц в возрасте от 73 до 101 года, наблюдавшихся в лонгитудинальном популяционном исследовании в Дании в 1997—1998 гг. (Bischoff et al., 2006). К 2005 г. 412 человек (51 %) умерли. Было установлено, что более длинные теломеры ассоциировались с лучшей выживаемостью. Относительный риск смерти составил 0.89 на 1 тысячу пар оснований для мужчин и 0.79 для женщин. Однако при включении в анализ поправки на возраст величина уменьшения риска стала незначительной (0.97 и 0.93 соответственно). В изученную группу входили 652 близнеца. Анализ данных о 175 парах близнецов, один из которых умер за период наблюдения, показал, что близнецы с более короткой длиной теломер умерли раньше в 97 (55 %) парах близнецов. Авторы пришли к выводу о том, что полученные ими данные не поддерживают гипотезу о том, что длина теломер является предиктором предстоящей продолжительности жизни у пожилых.

При изучении апоптоза в моноцитах периферических клеток крови, было обнаружено, что лица старше 90 лет и столетние имеют уникальный характер экспрессии мРНК каспаз, а именно высокий уровень каспаз 1 и 3 и низкий — каспазы-8, что можно рассматривать как «печать» лиц этого возраста, тогда как у лиц пожилого возраста (60—79 лет) экспрессия мРНК каспазы-8 высока, а в молодом возрасте уровень экспрессии этой каспазы низок, а высока экспрессия каспазы-3 (Lacelle et al., 2002). Отметим, что каспаза-1 — фермент, отвечающий за превращение провоспалительных интерлейкинов-1 β и -18 в их активные формы, также активирует каспазу-3, необходимую для реализации функции полимеразы поли(АДФ-рибозы) (PARP) — ядерного фермента, участвующего в репарации ДНК. Авторы упомянутой выше работы отмечают, что характер профиля экспрессии каспаз независим от состояния иммунной системы и свидетельствует о генетической детерминированности «ускользания» долгожителей от смерти, связанной с обычными инфекциями и ассоциированными с возрастом заболеваниями. Эти наблюдения соответствуют данным о том, что среди очень старых людей и столетних у многих хорошее состояние здоровья (Tinker, 2002).

По наблюдениям А. В. Шабалина и соавт. (2002) у людей старческого возраста (83—89 лет) и долгожителей (90—105 лет) уровень продуктов ПОЛ в липопротеидах низкой плотности (ЛНП) был повышен, а резистентность ЛНП к окислению снижена в сравнении со здоровыми людьми среднего возраста. В то же время у долгожителей исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и резистентность ЛНП к окислению были ниже, чем у лиц старческого возраста. Авторы отметили также снижение концентрации α -токоферола в ЛНП у лиц старческого возраста и долгожителей по сравне-

Таблица 17.9

Полиморфизм генов у столетних в разных странах

Страна	Гены	Результат	Авторы
Финляндия	АРОЕ	Аллель E2 чаще, а E4 реже у столетних	Louhija et al., 1994
	АРОС3	Аллель S2 чаще у столетних	
	АРОВ	Нет различий	
Франция	АРОЕ	Аллель E2 чаще, а E4 реже у столетних	Schahter et al., 1994
	АСЕ	DD чаще у столетних	
	АРОВ	Нет различий	
Италия	РАI-1	Аллель 4G чаще у столетних	Manucci et al., 1997 Garasto et al., 2003
	АРОА1	Чаще у столетних	
Япония (Окинава)	HLA класс 2	DRB*1401, DQB1*0503 и DQA*0101 чаще у столетних	Akisaka et al., 1997
Япония (Яманиши)	АРОЕ	Как во Франции	Asada et al., 1996
Япония (Токио)	АРОЕ	Как во Франции	Hirose et al., 1997
	Lp(a)	Изоформа S4 чаще	
	GSTT1, M1	Дефект T1 и M1 реже у столетних	
Япония (Нагоя)	Митохондриальный ген	Аллель 5178 А чаще в митохондриальном гене	Tanaka et al., 1998

нию с более молодыми обследованными. Показано, что у итальянских столетних имеет место исключительно низкий уровень IGF-1 в сыворотке крови (Barbieri et al., 2003).

При анализе полиморфизма генов АРОА1, АРОС3 и АРОА4 в группе 800 индивидуумов в возрасте от 18 до 109 лет было установлено, что частота аллеля гена АРОА1, коррелирующего с увеличением уровня липидов низкой плотности и холестерина у 46—80-летних мужчин, была существенно повышена у 100-летних, являя собой еще один «генетический парадокс» столетних людей (Garasto et al., 2003).

В табл. 17.9 приведены данные о генетическом полиморфизме у столетних в разных странах. Можно видеть, что риск развития заболеваний у столетних низок, однако частота полиморфизмов весьма различается между странами, что свидетельствует о том, что факторы окружающей среды также важны для долголетия. М. Bonafe и соавт. (2000), обнаружили с помощью новой *inter-Alu* PCR технологии увеличение гомозиготности у столетних. Это наблюдение соответствует данным о существенной положительной корреляции между гомозиготностью, оцениваемой по 22 локусам полиморфизма, и долголетием в популяциях человека (Алтухов, Шереметева, 2000).

Принимая во внимание существенные вариации в образе жизни, экономических, географических и геофизических условиях проживания людей в

разных странах, можно прийти к заключению, что только широкие международные программы смогут помочь понять роль генетических и эпигенетических факторов в долголетьи человека.

Л и т е р а т у р а

Алтухов Ю. П. Гетерозиготность генома, скорость полового созревания и продолжительность жизни // Докл. РАН. 1996. Т. 348. С. 842—845.

Алтухов Ю. П., Шереметева В. А. Геномная гетерозиготность и продолжительность жизни человека // Докл. РАН. 2000. Т. 371. С. 197—199.

Болотнова Т. В., Логинова Н. В. Опыт изучения феномена долгожительства в г. Тюмени. Состояние здоровья долгожителей: влияние наследственных, эколого-климатических, социальных факторов на продолжительность жизни // Успехи геронтол. 2001. Т. 8. С. 82—88.

Боткин С. П. Клинические лекции. СПб. 1899. 364 с.

Захарова Н. О., Шишкова-Лаврусь М. В. Анализ демографических показателей долгожительства в Самарской области // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 23—25.

Ленская Л. В. Долгожительство в Санкт-Петербурге: медико-социальные аспекты // Старение населения Санкт-Петербурга: социально-демографические аспекты / Под ред. Г. Л. Сафаровой. СПб.: Система, 2006. С. 66—81.

Маньковский Н. Б., Минц А. Я., Кузнецова С. М., Белоног Р. П. Долгожители: Нейрофизиологические аспекты. Л.: Наука, 1985. 160 с.

Никитин Ю. П., Татаринова О. В. Демографические показатели долгожительства населения основных регионов Сибири и Дальнего Востока // Успехи геронтол. 1998. Т. 2. С. 33—36.

Никитин Ю. П., Татаринова О. В., Черных Н. И. Долгожительство в Сибири и на Дальнем Востоке: демографические и клинические аспекты. Новосибирск, 1999. 172 с.

Пушкова Э. С., Ленская Л. В. Долгожительство в Санкт-Петербурге // Успехи геронтол. 1999. Т. 3. С. 22—26.

Пушкова Э. С., Клемина Л. В., Иванова Л. В. Долгожительство: сравнительный анализ состояния вопроса в Санкт-Петербурге и штате Айова, США // Клинич. геронтол. 1997. № 3. С. 53—59.

Шабалин А. В., Никитин Ю. П., Рагино Ю. И. и др. Липиды крови, окислительная резистентность липопротеинов низкой плотности, концентрация жирорастворимых антиоксидантов у людей старческого возраста и долгожителей г. Новосибирска // Успехи геронтол. 2002. Т. 10. С. 64—68.

Akisaka M., Suzuki M., Inoko H. Molecular genetic studies on DNA polymorphism of the HLA class II genes associated with human longevity // Tissue Antigens. 1997. Vol. 50. P. 489—493.

Andersen H. R., Jeune B., Nybo H. et al. Low activity of superoxide dismutase and high activity of glutathione reductase in erythrocytes from centenarians // Age Ageing. 1998. Vol. 27. P. 643—648.

Andersen S. L., Terry D. F., Wilcox M. A. et al. Cancer in the oldest old // Mech. Ageing Dev. 2005. Vol. 126. P. 263—267.

Andersen-Ranberg K., Schroll M., Jeune B. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish centenarians // J. Am. Geriatr. Soc. 2001. Vol. 49. P. 900—908.

Anisimov S. V., Volkova M. V., Lenskaya L. V. et al. Age-associated accumulation of the Apolipoprotein C-III gene T-455C polymorphism C allele in a Russian population // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2001. Vol. 56A. P. 827—832.

Aristotle. On Youth and Old Age, on Life and Death, on Breathing (350 BC; Translation by G. R. T. Ross, http://classics.mit.edu/Aristotle/youth_old.html).

Asada T., Yamagata Z., Kinoshita T. et al. Prevalence of dementia and distribution of ApoE alleles in Japanese centenarians: an almost-complete survey in Yamanashi Prefecture, Japan // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1996. Vol. 44. P. 151—155.

Balistreri C. R., Candore G., Colonna-Romano G. et al. Role of Toll-like receptor 4 in acute myocardial infarction and longevity // *JAMA.* 2004. Vol. 292. P. 2339—2340.

Barbieri M., Bonafe M., Franceschi C., Paolisso G. Insulin/IGF-1-signaling pathway: an evolutionary conserved mechanism of longevity from yeast to humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 285. P. 1064—1071.

Barbieri M., Rizzo M. R., Para M. et al. Role of interaction between variants in the PPAR γ and interleukin-6 genes on obesity related metabolic risk factors // *Exp. Gerontol.* 2005. Vol. 40. P. 599—604.

Berzlanovich A. M., Keil W., Waldhoer T. et al. Do centenarians die healthy? An autopsy study // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. Vol. 60. P. 862—865.

Bischoff C., Petersen H. C., Graakjaer J. et al. No association between telomere length and survival among the elderly and oldest old // *Epidemiology.* 2006. Vol. 17. P. 190—194.

Bonafe M., Barbieri M., Marchegiani F. et al. Polymorphic variants of insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor and phosphoinositide 3-kinase genes affect IGF-I plasma levels and human longevity: cues for an evolutionarily conserved mechanism of life span control // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 3299—3304.

Bonafe M., Cardelli M., Marchegiani F. et al. Increase of homozygosity in centenarians revealed by a new inter-*Alu* PCR technique // *Exp. Gerontol.* 2000. Vol. 36. P. 1063—1073.

Bonafe M., Olivieri F., Cavallone L. et al. A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity // *Eur. J. Immunol.* 2001. Vol. 31. P. 2357—2361.

Bordin P., Da Gol P. G., Peruzzo P. et al. Causes of death and clinical diagnostic error in extreme aged hospitalized people: a retrospective clinical-necropsy survey // *J. Gerontol. Med. Sci.* 1999. 54A. P. M554—M559.

Candore G., Colonna-Romano G., Balistreri C. R. et al. Biology of longevity: role of the innate immune system // *Rejuvenation Res.* 2006. Vol. 9. P. 143—148.

Caselli G., Pozzi L., Vaupel J. W. et al. Family clustering in Sardinian longevity: a genealogical approach // *Exp. Gerontol.* 2006. Vol. 41. P. 727—736.

Christensen K., Johnson T. E., Vaupel J. W. The quest for genetic determinant of human longevity: challenges and insights // *Nat. Rev. Genet.* 2006. Vol. 7. P. 436—448.

Coles L. S. Validated worldwide supercentenarians for 2004 // *Rejuvenation Res.* 2005. Vol. 8. P. 69—71.

Dato S., Carotenuto L., De Benedictis G. Genes and longevity: a genetic-demographic approach reveals sex- and age-specific gene effects not shown by the case-control approach (APOE and HSP70.1 loci) // *Biogerontology.* 2007. Vol. 8. P. 31—41.

De Benedictis G., Franceschi C. The unusual genetics of human longevity // *Sci. Aging Knowledge Environ.* 2006. Vol. 10. P. 20.

Evert J., Lwaler E., Bogan H., Perls T. Morbidity profiles of centenarians: survivors, delayers, and escapers // *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.* 2003. Vol. 58. P. 232—237.

Ferrari E., Cravello L., Falvo F. et al. Neuroendocrine features in extreme longevity // *Exp. Gerontol.* 2008. Vol. 43. P. 88—94.

Franceschi C., Capri M., Monti D. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans // *Mech. Ageing Dev.* 2007. Vol. 128. P. 92—105.

Franceschi C., Motta L., Valensin S. et al. Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? Italian Multicenter Study on Centenarians // *Aging Clin. Exp. Res.* 2000. Vol. 12. P. 77—84.

Franceschi C., Motta L., Motta M. et al. The extreme longevity: The state of the art in Italy // *Exp. Gerontol.* 2008. Vol. 43. P. 45—52.

Garasto S., Rose G., Derango F. et al. The study of APOA1, APOC3 and APOA4 variability in healthy ageing people reveals another paradox in the oldest old subjects // *Ann. Human Gen.* 2003. Vol. 67. P. 54—62.

Gjonca A., Brockmann H., Maier H. Old-age mortality in Germany prior to and after reunification // Demographic Res. 2000. Vol. 3. P. 1—29.

Gondo Y., Hirose N., Arai Y. et al. Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: developing better phenotypes of exceptional longevity // J. Gerontol. A.: Biol. Sci. Med. Sci. 2006. Vol. 61. P. 305—310.

Grimaldi M. P., Candore G., Vasto S. et al. Role of the pyrin M694V (A2080G) allele in acute myocardial infarction and longevity: a study in the Sicilian population // J. Leukoc. Biol. 2006. Vol. 79. P. 611—615.

Hamilton W. D. The moulding of senescence by natural selection // J. Theor. Biol. 1966. Vol. 12. P. 12—45.

Hirose N., Homma S., Arai Y. et al. Tokyo Centenarian Study. 4. Apolipoprotein E phenotype in Japanese centenarians living in the Tokyo Metropolitan area // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 1997. Vol. 34. P. 267—372.

Hitt R., Young-Xu Y., Silver M., Perls T. Centenarians: the older you get, the healthier you have been // Lancet. 1999. Vol. 354. P. 652.

Hjelmberg J. B., Iashine I., Skytthe A. et al. Genetic influence of human lifespan and longevity // Hum. Genet. 2006. Vol. 119. P. 312—321.

Jeune B., Kannisto V. Emergence of centenarians and supercentenarians // Longevity: To the Limits and Beyond / Eds J.-M. Robine, J. W. Vaupel, B. Jeune, M. Allard. Berlin: Springer-Verlag, 1997. P. 76—89.

Jeune B., Skytthe A., Cournil A. et al. Handgrip strength among nonagenarians and centenarians in three European regions // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2006. Vol. 61. P. 707—712.

Lacelle C., Xu S., Wang E. Identification of high caspase-3 mRNA expression as a unique signature profile for extremely old individuals // Mech. Ageing Dev. 2002. Vol. 123. P. 1133—1144.

Lio D., Mario Pes C., Carru C. et al. Association between the HLA DR alleles and longevity: a study in Sardinian population // Exp. Gerontol. 2003. Vol. 38. P. 313—318.

Listi F., Candore G., Grimaldi M. P. et al. Alpha1-antitrypsin heterozygosity plays a positive role in attainment of longevity // Biogerontology. 2007. Vol. 8. P. 139—145.

Los Angeles Gerontology Research Group. Validated worldwide supercentenarians for 2005 // Rejuvenation Res. 2006. Vol. 9. P. 161—163.

Louhija J., Meitinen H. E., Kontula K. et al. Aging and genetic variations of plasma apolipoproteins: relative loss of the apolipoprotein E4 phenotype in centenarians // Arterioscler. Thromb. 1994. Vol. 14. P. 1084—1089.

Mannucci P. M., Mari D., Merati G. et al. Gene polymorphisms predicting high plasma levels of coagulation and fibrinolysis proteins. A study in centenarians // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997. Vol. 17. P. 755—759.

Miyaishi O., Ando F., Matsuzawa K. et al. Cancer incidence in old age // Mech. Ageing Dev. 2000. Vol. 117. P. 47—55.

Motta M., Bennati E., Capri M. et al. Diabetes mellitus in the extreme longevity // Exp. Gerontol. 2008. Vol. 43. P. 102—105.

Muiras M. L., Müller M., Schächter F., Bürkle A. Increased poly(ADP-ribose) polymerase activity in lymphoblastoid cell lines from centenarians // J. Mol. Med. 1998. Vol. 76. P. 346—354.

Pandolfi S., Bonafe M., Di Tella L. et al. p66shc is highly expressed in fibroblasts from centenarians // Mech. Ageing Dev. 2005. Vol. 126. P. 839—844.

Paolisso G., Barbieri M., Bonafe M., Franceschi C. Metabolic age modelling: the lesson from centenarians // Eur. J. Clin. Invest. 2000. Vol. 30. P. 888—894.

Perls T. The different paths to age one hundred // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005. Vol. 1055. P. 13—25.

Perls T., Levenson R., Regan M., Puca A. What does it take to live to 100? // Mech. Ageing Dev. 2002. Vol. 123. P. 231—242.

Pompei F., Wilson R. Age distribution of cancer: the incidence turnover at old age. Human Ecol. Risk Assessment. 2001. Vol. 7. P. 1619—1650.

Poulain M., Pes G. M., Grasland C. et al. Identification of a geographic area charcetrized by extreme longevity in the Sardinia island: the AKEA study // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. P. 1423—1429.

Rea I. M., McKeown P. P., McMaster D. et al. Paraoxonase polymorphisms PON1 192 and 55 and longevity in Italian centenarians and Irish nonagenarians. A pooled analysis // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. P. 629—635.

Robine J. M., Allard M. The oldest human // *Science.* 1998. Vol. 279. P. 1834—1835.

Robine J.-M., Caselli G. An unprecedented increase in the number of centenarians // *Genus.* 2005. Vol. 61. P. 57—82.

Salvioli S., Capri M., Valensin S. et al. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from system biology // *Curr. Pharm. Des.* 2006. Vol. 12. P. 3161—3171.

Schachter F., Faure-Delanef L., Guenot F. et al. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci / *Nature Genetics.* 1994. Vol. 6. P. 29—32.

Schoenhofen E. A., Wyszynski D. F., Andersen S. et al. Characteristics of 32 supercentenarians // *Am. J. Geriatr. Soc.* 2006. Vol. 54. P. 1237—1240.

Scholz A. Analyse und Prognose der Mortalitätsentwicklung in den altern und neuen Bundesländern — Ergebnisse des Ost/West-Vergleich der Kohortensterblichkeit // *Sterblichkeitsentwicklung — unter besonderer Berücksichtigung des Kohortensatzes* / Eds R. Dinkel, C. Hohn, R. Scholz. München: R. Oldenbourg Verlag, 1996. P. 89—102.

Scholz A., Maier H. German unification and the plasticity of mortality at older ages // MPIDR Working paper WP 2003-031; www.demogr.mpg.de/papers/working/wp-2003-031.pdf.

Scola L., Candore G., Colonna-Romano G. et al. Study of the association with -330T/G IL-2 in a population of centenarians from centre and south Italy // *Biogerontology.* 2005. Vol. 6. P. 425—429.

Shimizu K., Hirose N., Ebihara Y. et al. Blood type B might imply longevity // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. P. 1563—1565.

Stathakos D., Prastsinis H., Zachos I. et al. Greek centenarians: assessment of functional health status and life-style characteristics // *Exp. Gerontol.* 2005. Vol. 40. P. 512—518.

Tafaro L., Cicconetti P., Piccirillo G. et al. Is it possible to predict one-year survival in centenarians? A Neural Network Study // *Gerontology.* 2005. Vol. 51. P. 199—205.

Taioli E., Mari D., Franceschi C. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in healthy nonagenarians and centenarians: difference at GSTT1 locus // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. Vol. 280. P. 1389—1392.

Tanaka M., Gong J. S., Zhang J. et al. Mitochondrial genotype associated with longevity // *Lancet.* 1998. Vol. 351. P. 185—186.

Tauchi H., Sato T., Watanabe T. Japanese Centenarians: Medical Research for the Final Stages of Human Aging. Aichi, Japan: Aichi Medical University, 1999. 200 p.

Terry D. F., Wyszynski D. F., Nolan V. G. et al. Serum heat shock protein 70 level as a biomarker of exceptional longevity // *Mech. Ageing Dev.* 2006. Vol. 127. P. 862—868.

Tinker A. The social implications of an ageing population // *Mech. Ageing Dev.* 2002. Vol. 123. P. 729—735.

Vaupel J. W., Carey J. R., Christensen K. It's never too late // *Science.* 2003. Vol. 301. P. 1679—1680.

Willcox B. J., Willcox D. C., He Q. et al. Siblings of Okinawan centenarians share lifelong mortality advantages // *J. Gerontol. Biol. Sci.* 2006. Vol. 61A. P. 345—354.

Willcox D. C., Willcox B. J., Todoriki H. et al. Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawians? // *Biogerontology.* 2006a. Vol. 7. P. 173—177.

Zhenglian W., Yi Z., Jeune B., Vaupel J. W. A demographic and health profile of centenarians in China // *Longevity: To the Limits and Beyond* / Eds J.-M. Robine, J. W. Vaupel, B. Jeune, M. Allard. Berlin: Springer-Verlag, 1997. P. 92—104.

Глава 18

БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ. БИОЛОГИЧЕСКИЙ И ХРОНОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ

Слишком много разговоров,
Пересудов, перекуров,
Бесконечных рассуждений,
Полувзглядов, полумнений...
Слишком много.

Саша Черный

18.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Человеческую жизнь нельзя назвать ни длинной, ни короткой, так как, в сущности, она именно и служит масштабом, которым мы измеряем все другие сроки.

Артур Шопенгауэр

Значение проблемы биомаркеров старения состоит в выявлении факторов, способствующих преждевременному и (или) ускоренному старению, с одной стороны, и в оценке эффективности применения средств профилактики преждевременного старения — с другой. 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, как вероятность смерти в определенный период (Коркушко и др., 2002).

Наряду с интегральным биологическим возрастом организма в целом часто предлагают определять биологический возраст его систем — нервной, сердечно-сосудистой, гемостаза, иммунной, дыхательной, выделительной и др., даже клеточный биологический возраст (Коркушко и др., 2002; Солонин, 1997, 1998; Шабалин, 2001; Кузник и др., 2005; Варламова, Евдокимов, 2002, 2003, 2006; DelaRosa et al., 2006). Выделяют также психологический, интеллектуальный, социальный возраст человека. При физиологическом старении индивидуума его календарный и биологический возраст совпадают, тогда как расхождение в этих показателях свидетельствует о степени постарения индивидуума (или его замедления).

В. А. Кордюм (2006) определяет биологическое время как некий условный отрезок физиологического времени, соответствующий таковому «усредненного» организма в процессе его нормального развития в рамках, характерных для вида (видового срока, продолжительности жизни, периода созревания, репродуктивной готовности и др.), и соотношенный с реальными сравниваемыми показателями (свойствами) состояния конкретного ин-

дивидуума в данный (рассматриваемый) момент его существования. По его мнению единицей биологического времени по организационной форме жизни как явления служит индивид.

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, ионизирующая радиация, электромагнитные поля низкой частоты (50 Гц), тяжелая неквалифицированная физическая работа), экологические факторы (загрязнение окружающей среды) и вредные привычки (злоупотребление алкоголем, табакокурение).

Для определения биологического возраста индивидуума обычно используют батарею тестов, определяющих функциональное состояние организма и его систем (Войтенко и др., 1984; Dean, 1986, 1998; McClearn, 1997; Ingram et al., 2001). Существует большое количество (более 40) таких методик, что свидетельствует об отсутствии единого подхода к измерению биологического возраста. Вместе с тем термин «биомаркер старения» прочно вошел в геронтологическую литературу. Под ним понимают «биологический параметр организма, который либо один, либо в сочетании с другими параметрами в отсутствие болезни лучше предсказывает функциональную способность в некотором отдаленном возрасте, чем хронологический возраст» (Baker, Sprott, 1988). В ряде работ обсуждаются критерии, которым должны удовлетворять биомаркеры старения. Так, по мнению R. Arking (1991) 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.

Очевидно, что достаточно трудно выбрать показатель в качестве биомаркера старения, который удовлетворял бы всем этим критериям (McClearn, 1997). В табл. 18.1 перечислен ряд переменных показателей, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров старения при изучении влияния на него различных генетических манипуляций у лабораторных организмов (дрожжей, червей, плодовых мух и грызунов).

В табл. 18.2 приведены критерии, которым должны удовлетворять биомаркеры старения с точки зрения специалистов Геронтологического иссле-

Таблица 18.1

Показатели, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров при исследовании влияния генетических изменений на старение модельных организмов (Minois, 2006, с изменениями)

Функции	Параметры	Организмы
Поведение	Негативный геотаксис	Мухи
	Исследовательская активность	Нематоды, мухи, грызуны
	Двигательная активность	Те же
	Полет	Мухи
	Движения тела	Нематоды, мухи, грызуны
	Фарингеальный насос	Нематоды
Обучение	Избегание запаха	Нематоды, мухи, грызуны
	Дискриминация	Те же
	Хоботковый ответ	Мухи
Чувствительность	Механорецепция	Нематоды, мухи, грызуны
	Хемотаксис	Те же
	Изотермальное отслеживание	» »
Устойчивость к стрессу		Дрожжи, нематоды, мухи, грызуны
Фертильность		Те же
Гистологические тесты	Исследование мышц	Нематоды, мухи, грызуны
	Анализ нервной системы	Те же
Молекулярные переменные	Накопление пигмента	Дрожжи, нематоды, мухи, грызуны
	Обмен белка	Те же
	Активность ферментов	» »
Экспрессия генов	Кандидатные гены	» »
	Исследование всего генома	» »

довательского центра Национального института старения США в Балтиморе (Ingram et al., 2001).

Более 20 лет тому назад N. W. Shock привлек внимание к трем аспектам наблюдаемого возрастного снижения функций организма: 1) снижение функций начинается у человека примерно в 30-летнем возрасте; 2) это снижение линейно; 3) наибольшая скорость снижения функций обычно не превышает 1 % в год. Расчеты показывают, что при таком темпе старения продолжительность жизни человека может достигать 123 ± 26 лет. Однако некоторые биомаркеры старения начинают изменяться сразу после рождения. R. Weale (2004) рассчитал возможную продолжительность жизни на основании гипотезы об экспоненциальном снижении показателей 16 биомаркеров репарации, начинающихся сразу после рождения или с 25-летнего возраста. Расчеты показали, что минимальное снижение эффективности функций имеет место в возрасте 35—40 лет, когда родители доживают до возраста дости-

Таблица 18.2

Критерии биомаркеров старения (Ingram et al., 2001, с изменениями)

1. Не летальны.
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 высоковоспроизводимы при сравнении животных разных видов.
10. Скорость возрастных изменений пропорциональна различиям в продолжительности жизни среди различных видов.

жения половой зрелости своих детей. В последующем репарационные механизмы могут функционировать до 120 ± 20 лет. Автор полагает, что его данные свидетельствуют в пользу гипотезы о возможном увеличении максимальной продолжительности жизни человека.

О. В. Коркушко и соавт. (2002), на основании литературных данных и собственных многолетних исследований также сформулировали ряд требований, которым должны удовлетворять тесты, используемые для определения биологического возраста.

1. Тесты должны нести информацию о функциональном состоянии организма, системы обменных процессов, регуляторных особенностях организма.

2. Тест должен коррелировать с возрастом. Чем выше корреляция с календарным возрастом, тем надежнее тест.

3. Тест должен иметь не только количественную оценку, но и быть надежным. Под надежностью понимается постоянство, воспроизводимость установленных на его основе индивидуальных различий.

4. Информативность того или иного показателя, используемого для определения биологического возраста, зависит от его связи с другими показателями. Чем меньше корреляционная связь одного показателя с другим, тем выше информационное значение каждого из них в оценке биологического возраста.

5. Тесты должны быть пригодны для применения у лиц любого возраста и по возможности просты, быстро выполнимы.

6. В комплекс предлагаемых тестов следует включать функциональные нагрузки.

7. Применение комплекса тестов с последующим расчетом биологического возраста на основании уравнения множественной регрессии дает возможность более точно определить биологический возраст, чем на основании какого-нибудь одного теста.

Таблица 18.3

**Классификация методов определения биологического возраста
(Белозерова, 1999)**

По периодам онтогенеза:

Период развития.

Периоды зрелости и старения.

По набору маркеров:

Анатомические маркеры.

Физиологические маркеры.

Анатомические и физиологические маркеры.

Физиологические и биохимические маркеры.

Физиологические и иммунологические маркеры.

По включению маркеров, отражающих адаптационные возможности организма:

Использование функциональных проб в виде физических нагрузок.

Использование функциональной пробы в виде сахарной кривой после нагрузки сахаром.

Использование маркеров в состоянии покоя.

Как подчеркивает G. E. McClearn (1997), каждый биомаркер старения имеет как свои преимущества, так и ограничения. И он же меланхолично замечает, что сладкая «песня сирен» о том, что «золотой стандарт» показателей старения будет найден, должна быть оставлена без внимания.

Л. М. Белозерова (1999, 2003) классифицирует методы определения биологического возраста по периодам онтогенеза, различая методы, относящиеся к периоду развития и к периодам зрелости и старения, а также по набору маркеров или по включению маркеров, отражающих адаптационные возможности организма (табл. 18.3 и 18.4), и подчеркивает, что все методы, за исключением методов Киевского института геронтологии и методов физической работоспособности, не получили широкого распространения в связи с необходимостью использования специального оборудования и знания авторских изменений даже в общепринятых методиках исследований.

В. М. Дильман (1987), полагая, что не существует возрастной нормы, а существует идеальная (оптимальная) норма, свойственная каждому индивидууму в 20—25 лет, 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.

Таблица 18.4

**Методы определения биологического возраста в периоды зрелости и старения
(Белозерова, 1999)**

Метод	Оцениваемые параметры
Метод Дамона, 1972	Состояние волос, динамометрия кисти, данные антропометрии
Метод Диркена, 1972	Острота зрения, слуха, распознавание символов, внимание, способность к классификации, форсированный объем выдоха, адаптация (величина максимальной работоспособности, систолическое АД, частота сердечных сокращений, поглощение кислорода на высоте нагрузки)
Метод Моргана, 1977	Показатели АД, слуха, зрения, теппинг-теста, зубного индекса
Метод Вебстера I, 1976	Содержание мочевины в крови, холестерина в плазме, сывороточного кальция, форсированный объем выдоха, систолическое АД, скорость оседания эритроцитов
Метод Вебстера II, 1985	Параметры жизненной емкости легких, систолическое АД, содержание мочевины в крови, холестерина в плазме сывороточного кальция
Метод Фурукавы, 1975	Показатели АД, роста, массы тела, жизненной емкости легких, динамометрии кисти, гибкости туловища, фенолсульфоталеинового теста, состояния зрения, теппинг-теста, частоты сердечных сокращений после пробы Мастера
Метод Фонда научных исследований радиации, 1978	Состояние слуха и зрения, динамометрия кисти, эластичность кожи, вибрационная чувствительность, время реакции
Метод Суоминена, 1978	Показатели жизненной емкости легких. Систолическое АД, вибрационная чувствительность, символ-цифровой тест, слух и максимальное поглощение кислорода при физической нагрузке
Метод Кискинен, 1981	Параметры вибрационной чувствительности, жизненной емкости легких, пульсовое давление, динамометрия кисти, время реакции, точность мелких движений, состояние слуха
Метод Боркана, 1982	Содержание гемоглобина, клиренс креатинина, форсированный выдох, систолическое АД, динамометрия кисти, теппинг-тест
Метод Накамуры I, 1982	Содержание гемоглобина, альбумина, сывороточного холестерина, мочевины крови, глютамин-пируват-трансаминазы, глюкозы при сахарной нагрузке, форсированной жизненной емкости легких, систолическое АД, состояние зрения
Метод Накамуры II, 1984	Максимальное поглощение кислорода, максимальная вентиляция легких, их соотношение, частота сердечных сокращений во время максимальной физической нагрузки и после нее
Метод Дубиной—Минца, 1984	Динамометрия кисти, вибрационная чувствительность, кратковременная память
Метод Войтенко—Токаря, 1984	Систолическое АД, скорость распространения пульсовой волны, жизненной емкости легких, состояние зрения, слуха, статическая балансировка, масса тела, тест распознавания символов, тест лимфоцитарной бласттрансформации

Таблица 18.4 (продолжение)

Метод	Оцениваемые параметры
Метод Института геронтологии АМН СССР, 1984	Показатели АД, продолжительности задержки дыхания на вдохе и выдохе, жизненной емкости легких, массы тела, состояния слуха и зрения, статической балансировки, скорости распространения пульсовой волны по артериям эластичного и мышечного типа и их соотношения, ЭКГ-показатели, субъективная оценка здоровья, символ-цифровой тест
Метод физической работоспособности, 1993	Субмаксимальная физическая работоспособность, частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое АД на высоте нагрузки
Метод умственной работоспособности, 1993	Показатели кратковременной памяти, психической продуктивности, мышления и внимания
Метод физической и умственной работоспособности, 1993	Совокупность показателей двух предыдущих методов
Метод биоэлектрической активности головного мозга, 1998	Параметры характеристик основных биоритмов в компьютерной ЭЭГ
Метод физической работоспособности, 1993	Субмаксимальная физическая работоспособность, частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое АД на высоте нагрузки

Л. М. Белозеровой (1998, 1999, 2000, 2003, 2006) разработан ряд методов определения биологического возраста по параметрам физической и умственной работоспособности, по анализу крови, по спирографии которые, как она полагает, наиболее адекватны для этой цели. Изучение этими методами темпа старения мужчин и женщин показало, что темп возрастных изменений выше у мужчин по сравнению с женщинами во все периоды онтогенеза. Женщины имеют более медленный темп возрастных изменений в периоды созревания, зрелости и старения по сравнению с мужчинами, причем это различие наиболее ярко проявляется в возрасте 29—59 лет. Для скрининговых исследований темпов биологического старения на предварительном этапе Л. М. Белозерова (2006) рекомендует использовать метод, основанный на стандартных общепринятых показателях эхокардиографии. При расчетах индивидуального биологического возраста по анализу крови было выявлено, что в процессе старения у 60—69-летних мужчин уменьшалось количество лиц с замедленным темпом старения, у 70—79-летних отмечался небольшой рост числа лиц с замедленным и ускоренным темпом старения при уменьшении числа лиц с физиологическим темпом, и эта тенденция усиливалась в возрасте 80—89 лет. У долгожителей достоверно увеличивалось число лиц с замедленным темпом старения за счет снижения доли лиц с физиологическим темпом старения.

Ю. И. Плачинда и А. И. Нягу (2002) предложили способ определения жизнеспособности организма с учетом календарного возраста и коэффици-

ентов риска летального исхода в связи с тем или иным заболеванием. Рассчитываемый по специальной формуле уровень жизнеспособности отражает темп старения и, как полагают авторы, может быть использован для прогнозирования предстоящей продолжительности жизни.

В России проблема поиска биомаркеров старения с целью определения биологического возраста человека наиболее успешно разрабатывается в Пермской государственной медицинской академии (Белозерова, 1998, 2003, 2006), Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (Башкирева, 2004; Башкирева, Коновалов, 2004). Этими коллективами разработаны и апробированы батареи тестов для определения биологического возраста.

18.2. БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ И УСКОРЕННОЕ СТАРЕНИЕ, СВЯЗАННОЕ С ПРОФЕССИЕЙ

В ряде предыдущих глав уже обсуждались примеры ускоренного старения, связанные с воздействием различных факторов окружающей среды, таких как световое загрязнение, сменный характер работы, воздействие электромагнитных полей сверхнизкой частоты, курения табака, некоторых химических канцерогенных агентов, ультрафиолетового облучения, ионизирующей радиации (см. главы 8 и 11). Следует заметить, что в последние годы все больший интерес привлекают данные о признаках ускоренного старения у представителей самых различных профессий.

А. С. Башкирева (2004) определяла биологический возраст водителей грузовиков на основании измерения умственной и физической работоспособности, а также их совокупности (всего 19 параметров). Кроме того, рассчитывались показатели должного биологического возраста и индексы темпа старения. Темп старения организма работающего вычислялся как разница между индивидуальной и должной величиной биологического возраста, скорость старения — как соотношение этих показателей. Было обследовано 296 практически здоровых мужчин двух профессий: 148 водителей автотранспорта (основная группа) и 148 низкоквалифицированных рабочих инструментального завода (контрольная группа). Группы обследуемых подбирались методом «копи-парь», идентификация проводилась по полу, календарному возрасту, профессиональному стажу и графику работы, уровню образования, семейному положению и количеству детей. Изучаемые группы были ранжированы по возрасту и стажу с десяти- и пятилетним интервалом соответственно.

Проведенные исследования биологического возраста позволили дать количественную оценку зависимости темпов старения от условий и характера труда. Сравнительный анализ подвижности нервных процессов по результатам оценки характеристик внимания, мнестических функций и речемыслительной деятельности выявил достоверные различия как общего уровня, так и отдельных показателей умственной работоспособности основного и

контрольного контингента. Изучение возрастнo-стажевой динамики показателей, с одной стороны, подтвердило гетерохронность процессов старения, с другой — позволило охарактеризовать их гетерокинетичность в каждой из исследуемых групп.

Снижение объема непосредственной и оперативной памяти, количества и качества психической продуктивности, объема внимания и мыслительных способностей (в первую очередь ухудшение процессов обобщения и снижение уровня аналитико-синтетической деятельности) у водителей автотранспорта было обнаружено еще в возрастной категории 40—49 лет и носило преждевременный характер, тогда как у лиц контрольной группы подобные изменения были более физиологичны и появлялись только в последующих возрастных градациях.

В то же время в работе были получены доказательства того, что изученные психофизиологические показатели, отражающие состояние умственной деятельности, ухудшались с увеличением не только возраста, но и профессионального стажа. Результаты исследований свидетельствуют о преждевременном снижении умственной работоспособности у водителей автотранспорта. Установлено преждевременное сужение диапазона приспособительных реакций сердечно-сосудистой системы на субмаксимальную физическую нагрузку у водителей по сравнению с контрольной группой. Доказано, что преждевременные возрастные изменения физиологических и психофизиологических показателей у водителей автотранспорта являются лишь «индикаторами риска», тогда как длительный водительский стаж — реальным фактором риска, ускоряющим процесс старения. Выявлена «группа риска» с явлениями ускоренного старения, сформированная 40—49-летними водителями со стажем работы 15—19 лет. Однако устойчивость динамического стереотипа, выработанного в результате длительной профессиональной деятельности у пожилых водителей, во многом определяющая уровень их профессиональной работоспособности, оказывается недостаточной и не компенсирует закономерное преждевременное наступление возрастного снижения физиологических, функциональных и адаптационных способностей организма (Башкирева, Хавинсон, 2001; Башкирева, 2004; Башкирева, Коновалов, 2004).

В. Н. Никитина (1997) выявила признаки ускоренного старения у моряков дальнего плавания, подвергающихся воздействию низкочастотных электромагнитных полей. Н. Н. Рыжман и В. П. Андрианов (2001), используя методику определения биологического возраста, разработанную В. П. Войтенко и соавт. (1984) в Институте геронтологии АМН СССР (Киев), установили, что увеличение продолжительности службы офицерами Военно-морского флота отрицательно сказывается на их биологическом возрасте, причем проходившие службу на Северном флоте имели больший биологический возраст по сравнению со своими сверстниками, служившими на Тихоокеанском флоте.

Н. В. Алишевым и соавт. (2006) изучались показатели биологического возраста, темпы старения у ликвидаторов последствий радиационных ава-

рий. Было установлено, что у ликвидаторов радиационных аварий на Военно-морском флоте и ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС биологический возраст значительно превышает среднепопуляционный стандарт и должный биологический возраст. При этом наблюдалось тотальное смещение большинства наблюдений в сторону наихудших классов биологического возраста.

Н. В. Алишев и соавт. (2008) обследовали также ветеранов подразделений особого риска (испытателей ядерного оружия, участников войсковых учений с применением атомной бомбы). Две контрольные группы составили здоровые люди и пожилые, страдающие в основном заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ЛОР-органов и т. п. Оказалось, что некоторые обнаруженные изменения в состоянии иммунной и эндокринной систем у ветеранов подразделений особого риска свидетельствуют об ускорении у них процессов старения. Авторы отметили, что на испытателей ядерного оружия и людей, пострадавших от последствий радиационных аварий, действует не только и не столько радиация, сколько иные неблагоприятные, нередко экстремальные факторы внешней среды. Надо учитывать возможное отрицательное действие на организм, и в частности на иммунитет, и некоторых иных факторов, в частности электромагнитных полей, социальных факторов — бытовых, несбалансированной структуры питания, хронического психозмоционального стресса, которые также влияют на иммунитет и здоровье. В работе также выявлено сочетание иммунодепрессивного и аутоагрессивного состояний, играющих важную роль в процессах старения организма. Иммунологические изменения у ветеранов подразделений особого риска, как полагают исследователи, могут играть существенную роль в их преждевременном старении.

Применение современных методов исследования нервной системы, включающих комплексный компьютеризированный количественный анализ изменений умственной работоспособности с данными личностного тестирования, эмиссионную однофотонную компьютерную томографию с препаратом «Ceretec», рентгеновскую компьютерную томографию и магниторезонансное исследование, позволило получить объективные данные, свидетельствующие о развитии преждевременного старения организма у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (Холодова и др., 2007).

В. С. Мякотных и соавт. (2007) изучали зависимость ускоренного старения участников современных вооруженных конфликтов, получивших боевые травмы головного мозга, от хронической алкогольной зависимости, развившейся после получения травмы, и от нарушений нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности. Установлено, что для лиц, принимавших участие в современных вооруженных конфликтах и перенесших боевые закрытые черепно-мозговые травмы, характерно развитие раннего, ускоренного патологического старения. Указанный процесс проявлялся в наиболее активной форме и сопровождался мощной активацией системы перекисного окисления липидов и ослаблением механизмов антиоксидант-

ной защиты в случаях развития так называемой посттравматической хронической алкогольной зависимости. Авторы отмечают, что в развитии ускоренного патологического старения участников современных вооруженных конфликтов, получивших боевые травмы, значительную роль играют нарастающие расстройства нейрогуморальной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.

Важным результатом исследований, выполненных в СПб ИБГ СЗО РАМН, стало установление эффективности профилактического применения пептидных регуляторов для профилактики преждевременного старения у лиц, работающих в условиях профессиональной вредности, с помощью мониторинга биомаркеров старения (Башкирева, Коновалов, 2004).

18.3. «ИНДЕКС УЯЗВИМОСТИ» (FRAILITY INDEX) И СТАРЕНИЕ

При расчетах показателей биологического возраста, основанных на использовании различных «батарей тестов», обычно пользуются множественной линейной регрессией (Voitenko, Tokar, 1983; Белозерова, 1998; Duggirala et al., 2002; Башкирева, 2004). Однако современный математический анализ таких расчетов с использованием компьютерного моделирования привел к неутешительному выводу, что более точно биологическому возрасту соответствует календарный возраст, а не рассчитанный по методу множественной линейной регрессии (Klemera, Doubal, 2006). Этот вывод также приложим к случаям, когда регрессионный анализ является завершающей стадией факторного анализа результатов батареи тестов. А. С. Соловьева и Л. К. Обухова (2003) показали, что физиологические параметры, на основании которых обычно рассчитывается биологический возраст, могут изменяться не только линейно, но и нелинейно, т. е. процесс старения в целом протекает неравномерно.

Группой математиков, работающих в Университете Дюка в США, возглавляемой А. И. Яшиным и К. Мэнтоном, в 2007 г. был предложен новый обобщенный показатель «индекс уязвимости, или непрочности» (Frailty Index, FI), который может быть использован для оценки состояния здоровья, старения и выживаемости у человека (Kulminski et al., 2007). В основу были положены данные о 32 параметрах из базы данных National Long Term Care Survey (NLTCs) по пожилым людям за 1982, 1984, 1994 и 1999 гг. Среди этих данных — сведения о способности к самообслуживанию, приеме лекарств, заболеваниях, состоянии слуха, зрения, зубов и т. д. Компьютерное моделирование и расчеты позволили авторам сделать три главных вывода.

- Предложенный показатель (FI) может быть полезной характеристикой старческого фенотипа в моделях смертности, старения и выживаемости.

- FI может характеризовать процессы, связанные со старением, независимо от хронологического возраста.

• FI является лучшим показателем этих процессов, чем хронологический возраст.

Интересной находкой было то обстоятельство, что динамика величины FI хорошо соответствовала FI-специфичной силе смертности, т. е., наблюдается его нарастание к пожилому возрасту до некоторой величины и затем снижение в самых старых старших возрастах. Преимуществом концепции FI для моделирования старения является то, что он легко конструируется на основе типичных популяционных исследований. Важно отметить, что низкие величины FI не обязательно связаны с молодым возрастом и является скорее отличительной характеристикой индивидуума. Мультивариантный и одновариантный регрессионный Сох-анализ, использующий как коварианты возраст и FI, показал небольшое различие (недостовверное для мужчин) между соответствующими относительными рисками (и низкую корреляцию между коэффициентами регрессии при мультивариантном анализе). Это позволяет предполагать, что риск смерти, определяемый величиной FI, вносит свой вклад в корректировку базального риска (т. е. коэффициента пересечения с силой смертности в аппроксимации Гомпертца) и оказывает очень небольшое влияние на скорость изменения смертности с возрастом (т. е. величиной наклона кривой Гомпертца). При мультивариантном анализе смертность описывается функцией:

$$\mu = \mu_0 \exp(\beta_1 \text{Age} + \beta_2 \text{FI}).$$

При одновариантном анализе соответствующая функция смертности может быть аппроксимирована функцией:

$$\mu = \mu_{01} \exp(\beta_{10} \text{Age}).$$

Когда $\beta_1 \sim \beta_{10}$ (как это имеет место для мужчин), то в результате получается, что $\mu_{01} \sim \mu_0 \exp(\beta_2 \text{FI})$, поскольку риск μ измеряется у одного и того же индивидуума. Поэтому, как утверждают авторы, хронологический возраст и FI отражают весьма различные ассоциированные с возрастом процессы, и они соответственно могут служить скорее независимыми параметрами для измерения старения.

Этот индекс может быть приложен к «компенсационному закону смертности» (Gavrilov, Gavrilova, 2006) или корреляции Стрелера—Милдвана (Strehler, Mildvan, 1960), который предполагает, что более высокое значение наклона параметра β_{10} «компенсируется» более низким уровнем пересечения параметра μ_{01} . Учитывая, что процесс старения можно описать в единицах измерения, которые независимы от хронологического возраста, компенсационный закон смертности, по-видимому имеет дело с теми аспектами процесса старения, которые описываются моделью Гомпертца (Kulminski et al., 2007).

Аргументом в поддержку упомянутого выше третьего вывода работы могут быть данные, что при коротком периоде наблюдения корреляция между FI и временем до смерти (т. е. оставшаяся продолжительность жизни

ни) выше, чем между возрастом и временем до смерти. Указывается, что это наблюдение соответствует динамическим взглядам на «уязвимость», в соответствии с которыми старение с дисрегуляцией многих физиологических систем вероятнее всего приведет к более быстрой утрате здоровья, чем в случае нормального (без дисрегуляции) старения, будет более выражено за более короткий период (Mitnitski et al., 2004). Такие различия приведут к увеличению смертности среди индивидуумов с дисрегуляцией и соответственно к большей корреляции с FI, чем между возрастом и временем смерти (Kulminski et al., 2007). Отмечается, что FI более точно характеризует оставшуюся продолжительность жизни, а также точнее определяет вероятность смерти, особенно в близкий период.

Авторы метода полагают также, что концепция FI потенциально способна охватить также фундаментальные процессы, связанные с половыми различиями. Было показано, что величина FI меньше для мужчин, чем для женщин, несмотря на то что женщины живут дольше. Одно из возможных объяснений этого феномена заключается в большей поведенческой и физиологической адаптационной способности женщин по сравнению с мужчинами (Mitnitski et al., 2005). Когда FI высок, отсутствие зависимости от пола может указывать на эффект насыщения — пол становится менее важным, когда проблемы со здоровьем поражают большинство критических подсистем. Присутствие выживших индивидуумов с большим FI может быть обусловлено высоким уровнем не зависящей от пола резистентности к стрессу, как это было показано в экспериментах на лабораторных животных (Semenchenko et al., 2004). А. Kulminski и соавт. (2007) убедительно показали, что мужчины, прожившие такое же число лет, что и женщины, являются более здоровыми, т. е. FI может быть показателем обусловленной полом продолжительности жизни, чувствительной к состоянию здоровья/самочувствия.

18.4. ВЕС ТЕЛА КАК ПРЕДИКТОР ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И ДОЛГОЛЕТИЯ

Тело — багаж, который несешь всю жизнь.
Чем он тяжелее, тем короче путешествие.

Арнольд Глазгоу

В отличие от наблюдаемой положительной корреляции между весом (массой) тела и видовой продолжительностью жизни (Ecnomos, 1980) полагают, что внутри вида избыток веса коррелирует с более короткой продолжительностью жизни, тогда как долголетие ассоциируется с меньшими размерами тела. Однако у плодовых мух не выявлено подобной закономерности (Khazaeli et al., 2005). Эпидемиологическими исследованиями показано, что увеличение роста, избыток веса и ожирение являются факторами риска увеличенной смертности человека (Lee et al., 2001; Samaras et al.,

2002). Внутривидовые различия в размерах тела могут определяться одним генетическим локусом, как это имеет место, например, у карликовых мышей Эймса df/df или у мышей с нокаутированным геном урокиназы плазмидногена α -MUPA (см. главу 12).

В исследовании С. Wang и соавт. (2004) были проанализированы данные Biosure Study (Roe et al., 1995), в котором было использовано 1200 крыс Вистар (600 самцов и 600 самок), которые умирали естественной смертью или были умерщвлены, либо когда заболели, либо в возрасте 30 месяцев, если доживали до него. Было установлено, что у самцов средний вес тела постепенно увеличивался с возраста 21 неделя до 79-й недели жизни, а затем уменьшался, составляя в возрасте 105 недель величину, соответствующую таковой у 53-недельных животных. У самок наблюдалось монотонное увеличение веса тела до возраста 105 недель. Было установлено, что вес тела в раннем возрасте лишь в ограниченной мере может считаться предиктором долголетия. По их расчетам лишь 11 % увеличения продолжительности жизни, вызываемого калорийно ограниченной диетой, обусловлено снижением веса тела. В целом же авторы пришли к выводу, что вес тела и ограничение калорийности питания независимым образом влияют на долголетие крыс Вистар.

R. Miller и соавт. (2000) исследовали продолжительность жизни в серии из 15 колоний мышей, в которых в течение 22 поколений производился отбор по скорости прибавки веса. Было обнаружено, что вес тела мышей в возрасте 3, 6 и 12 месяцев является хорошим предиктором долголетия внутри каждой популяции. Позднее этими исследователями было показано, что сниженный вес тела в возрасте 2 месяца является предиктором большей продолжительности жизни мышей (Miller et al., 2002). У генетически гетерогенных самок мышей, полученных скрещиванием самок (BALB/cJ $\times$ C57BL/6J)F1 и самцов (C3H/HeJ $\times$ DBA.2J)F1, низкий уровень лептина в возрасте 4 месяцев был хорошим фактором прогноза большей продолжительности жизни. У самцов хорошими предикторами долголетия были низкий уровень IGF-1 в возрасте 15 месяцев и высокий уровень T_4 (Harper et al., 2003). В развитие этой работы была изучена также роль показателей иммунного статуса в качестве предикторов продолжительности жизни (Harper et al., 2004). Полученные результаты позволили авторам прийти к заключению, что три типа данных могут служить достаточно надежными предикторами долголетия у генетически гетерогенных мышей: вес тела, уровень гормонов и паттерн субпопуляций Т-клеток.

Нами была исследована корреляция между весом тела в возрасте 3 лет и 1 года, прибавкой веса тела за этот период и некоторыми другими физиологическими показателями, с одной стороны, и параметрами продолжительности жизни и развития опухолей у самок мышей разных линий: CBA, SHR, SAMR, SAMP, HER-2/neu (FVB/N), — с другой (Anisimov et al., 2004). Мыши линии CBA имели наибольшую продолжительность жизни, меньший вес тела в возрасте 3 и 12 месяцев, меньше потребляли корма, имели более низкую температуру тела, ниже частоту хромосомных aberrаций в

Таблица 18.5

**Продолжительность жизни, некоторые биомаркеры старения
и частота спонтанных опухолей у самок мышей различных линий**

Параметры, возраст	Линия мышей				
	CBA	SHR	SAMR-1	SAMP-1	HER-2/neu
	Количество мышей				
	50	95	40	42	60
Параметры продолжительности жизни					
СПЖ, сут.	685 ± 9.24	457 ± 20.74*	514 ± 21.8*	557 ± 18.55*	294 ± 5.54*
СПЖ последних 10 % мышей, сут.	736 ± 1.28	747 ± 5.37	725 ± 11.36	700 ± 13.27*	386 ± 6.69*
Максимальная ПЖ	740	772	766	749	431
Популяционная скорость старе- ния, α, сут. ⁻³	19.0 (16.6; 20.3)	5.04* (4.14; 6.07)	8.1* (6.60; 10.5)	11.2* (8.76; 14.8)	19.1 (16.7; 23.8)
MRDT, сут.	37 (34; 42)	138* (114; 167)	86* (66; 107)	62* (47; 79)	36 (29; 41)
Вес тела всех мышей, г					
3 месяца	21.4 ± 0.25	26.5 ± 0.3*	24.8 ± 0.27*	25.0 ± 0.21*	23.9 ± 0.28*
12 месяцев	29.7 ± 0.78	35.7 ± 0.94*	32.3 ± 0.46*	32.5 ± 0.53*	25.0 ± 0.45 ^a *
Прибавка веса, %	40.9 ± 3.29	32.2 ± 2.98	28.8 ± 2.24*	29.7 ± 2.07*	12 ± 1.25*
Потребление корма (г/сут./мышь)					
3 месяца	2.3 ± 0.19	4.3 ± 0.23*	4.80 ± 0.0*	3.75 ± 0.12*	5.1 ± 0.28*
12 месяцев	3.1 ± 0.12	3.8 ± 0.42	4.20 ± 0.0*	4.05 ± 0.16*	5.0 ± 0.35 ^a *
Продолжительность эстрального цикла, сут.					
3 месяца	4.80 ± 0.30	5.96 ± 0.21*	4.57 ± 0.33	3.88 ± 0.19*	5.5 ± 0.31
12 месяцев	4.86 ± 0.25	5.32 ± 0.30	5.75 ± 0.34*	4.66 ± 0.20	6.3 ± 0.35 ^a *
Мыши с регулярными эстральными циклами, %					
3 месяца	100	93	80	100	83
12 месяцев	100	87	100	67*	50 ^a *
Температура тела ректальная, °C					
12 месяцев	37.6 ± 0.09	37.67 ± 0.09	38.8 ± 0.17*	37.96 ± 0.26	38.88 ± 0.17*
Частота хромосомных aberrаций в клетках костного мозга, %					
3 месяца	3.1 ± 0.15	2.9 ± 0.20	3.5 ± 0.12	8.1 ± 0.10*	5.3 ± 0.14*
12 месяцев	8.9 ± 0.24	8.5 ± 0.14	10.9 ± 0.09*	19.1 ± 0.16*	8.5 ± 0.12
Показатели спонтанного канцерогенеза					
Число мышей с опухолями (%)	15 (30 %)	39 (41.1 %)	27 (67.5 %)*	31 (73.8 %)*	46 (76.7 %)*
Число мышей с фа- тальными опухо- лями (%)	3 (6 %)	35 (36.8 %)*	27 (67.5 %)*	31 (73.8 %)*	46 (76.7 %)*
Общее количество опухолей	20	45	29	33	181

Таблица 18.5 (продолжение)

Параметры, возраст	Линия мышей				
	CBA	SHR	SAMR-1	SAMP-1	HER-2/neu
	Количество мышей				
	50	95	40	42	60

Локализация и тип опухолей

Аденокарцинома молочной железы	5 (3)*	25 (23)*	—	—	181 (46)*
Аденома легких	11 (10)	1	—	—	—
Аденокарцинома легких	—	1	—	—	—
Лейкоз/лимфома	—	13	27	31	—
Полип матки	—	3	—	—	—
Аденокарцинома матки	—	1	—	—	—
Папиллома кожи	—	1	—	—	—
Гемангиома сосудов	3	—	—	—	—
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	—	—	2	3	—

Примечание. СПЖ — средняя продолжительность жизни. * — различие с соответствующим показателем у мышей CBA достоверно: $p < 0.05$; ^a — в возрасте 6 месяцев.

клетках костного мозга, сниженную частоту развития спонтанных опухолей, по сравнению с мышами других линий (табл. 18.5). У мышей CBA также в большем возрасте развивались нарушения эстральной функции.

Трансгенные мыши FVB/N, несущие ген HER-2/neu, жили меньше мышей других линий, имели меньший вес в возрасте 12 месяцев, максимальную температуру тела, более ранние нарушения эстральной функции, наивысшую частоту хромосомных aberrаций и спонтанных опухолей. Было установлено, что больший вес тела в возрасте 12 месяцев является хорошим предиктором долголетия у самок мышей CBA и SAMP, но не у мышей SHR, SAMR или HER-2/neu. Избыток веса тела в возрасте 3 или 12 месяцев не коррелировал с высоким риском опухолей у изученных линий мышей.

В другой работе мы исследовали корреляции между весом тела в разном возрасте, параметрами продолжительности жизни и развитием опухолей у самцов и самок крыс LIO (Anisimov et al., 2004a). Было установлено, что у крыс вес тела в возрасте 3 и 12 месяцев является хорошим предиктором долголетия. Более тяжелые в возрасте 3 месяца самки крыс жили дольше, чем более легкие самки. У самцов же имевшие меньший вес в возрасте 3 месяца жили дольше, чем весившие больше крысы. Вес тела в возрасте 3 месяца не коррелировал с частотой развития спонтанных опухолей у крыс, но у имевших больший вес тела в возрасте 1 года частота опухолей была увеличенной.

Принято считать, что имеется положительная корреляция между избытком веса тела и частотой опухолей (Gries, Young, 1982; Haseman, Rao, 1992;

Haseman et al., 1997; Rao et al., 1990, 1995; Ross et al., 1970; Rao, 1995; Seil-
kop, 1995; Gillette-Gyonnaet, Vellas, 2003), однако подобная корреляция меж-
ду весом тела и продолжительностью жизни прослеживалась не всегда.
Проанализировав имеющиеся данные о внутригрупповой корреляции меж-
ду весом тела и продолжительностью жизни, D. K. Ingram и M. A. Reynolds
(1987), пришли к выводу, что как сама корреляция, так и ее направление в
значительной мере определяются возрастом и генотипом животных. Авто-
ры нашли позитивную корреляцию между весом тела в середине жизни и
продолжительностью жизни крыс Вистар. При дивергентной селекции по
весу тела в течение 90 поколений мышей было установлено, что более тя-
желые самки жили дольше, чем более худые, тогда как более легкие самцы
жили дольше самцов с избытком веса (Wirth-Dzieciolowska, Czuminiska,
2000). Наши наблюдения хорошо согласуются с этими данными. Анализ
имеющихся данных об увеличении продолжительности жизни мышей, вы-
званном генетическими манипуляциями, показал, что во многих случаях
это увеличение является результатом замедления роста и уменьшения раз-
меров тела (Liang et al., 2003).

Имеется большое количество публикаций о связи ожирения с повышен-
ной заболеваемостью и смертностью у людей. В то же время дефицит веса
тела также ассоциирован с повышенной смертностью (Samaras et al., 2002).
Вместо линейной зависимости между весом тела и продолжительностью
жизни некоторые исследователи выявили U-образный ее характер (Andres
et al., 1985; Waaler, 1988; Ingram, Reynolds, 1987). В обзоре, посвященном
проблеме взаимосвязи долголетия с весом тела, D. K. Ingram и M. A. Rey-
nolds (1987) предположили, что у грызунов среди генотипов, склонных к
худобе, избыточный вес может позитивно сказываться на продолжительно-
сти жизни, тогда как в линиях, склонных к ожирению, избыток веса являет-
ся предиктором более короткой жизни.

При расчете ожидаемого числа потерянных лет жизни, связанных с из-
быточным весом и ожирением, было установлено (Fontaine et al., 2003), что
при избытке веса любой степени молодые люди теряли больше лет, чем в
пожилом возрасте. Максимальное число потерянных лет составило для бе-
лых американцев в возрасте 20—30 лет 13 лет у мужчин и 8 лет у женщин.
Среди пожилых (старше 60 лет) черных американцев избыток веса или
ожирение не увеличивали вероятность смерти. Однако молодые афро-аме-
риканцы с выраженным ожирением теряли около 20 лет жизни, а афро-аме-
риканки — 4 года.

Л и т е р а т у р а

Алишев Н. В., Свистов А. С., Рыжман Н. Н. и др. Показатели биологического возраста и
ускоренное старение у ликвидаторов последствий радиационных аварий // Успехи геронтол.
2006. Т. 18. С. 110—124.

Алишев Н. В., Цыган В. Н., Дробкин Б. А. и др. Психоэмоциональный стресс и соматиче-
ские заболевания у ветеранов подразделений особого риска // Успехи геронтол. 2008. Т. 21.
№ 2. С. 72—84.

Башикирева А. С. Показатели ускоренного старения у водителей автотранспорта // Успехи геронтол. 2004. Вып. 14. С. 34—43.

Башикирева А. С., Коновалов С. С. Профилактика ускоренного старения работающих во вредных производственных условиях. М.: Прайм-ЕВРОЗНАК: ОЛМА-ПРЕСС, 2004. 223 с.

Башикирева А. С., Хавинсон В. Х. Влияние биологического возраста на профессиональную работоспособность. Сообщение I. Биологический возраст и умственная работоспособность // Физиол. человека. 2001. Т. 27, № 3. С. 104—112.

Белозерова Л. М. Метод определения биологического возраста по работоспособности // Клинич. геронтол. 1998. № 2. С. 34—38.

Белозерова Л. М. Онтогенетический метод определения биологического возраста человека // Успехи геронтол. 1999. Т. 3. С. 143—149.

Белозерова Л. М. Методы определения биологического возраста по умственной и физической работоспособности. Пермь, 2000. 61 с.

Белозерова Л. М. Работоспособность и возраст. Пермь: Прикамский социальный ин-т, 2003. 328 с.

Белозерова Л. М. Оценка биологического возраста по эхокардиографии // Успехи геронтол. 2006. Т. 19. С. 90—92.

Варламова Н. Г., Евдокимов В. Г. Изменение параметров электрокардиограммы у мужчин Европейского Севера как маркер влияния климата и возраста // Физиол. человека. 2002. Т. 28, № 6. С. 109—114.

Варламова Н. Г., Евдокимов В. Г. Возрастные маркеры ЭКГ // Успехи геронтол. 2003. Вып. 11. С. 76—79.

Варламова Н. Г., Евдокимов В. Г. Функция внешнего дыхания у девушек и женщин разного возраста // Успехи геронтол. 2006. Т. 19. С. 85—89.

Войтенко В. П., Токарь А. В., Полюхов А. М. Методика определения биологического возраста человека // Геронтология и гериатрия. 1984. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. Киев, 1984. С. 133—137.

Дильман В. М. Четыре модели медицины. М.: Медицина, 1987. 288 с.

Кордюм В. А. Наша «шагреновая кожа» — это наша проблема. Нам ее и решать. Киев: Логос, 2006. 264 с.

Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М., Шатило В. Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука. 2002. 202 с.

Кузник Б. И., Витковский Ю. А., Люлькина Е. В. Возрастные особенности системы гемостаза у людей // Успехи геронтол. 2005. Вып. 16. С. 38—47.

Мякотных В. С., Ямпольская В. В., Самойлова В. Н. и др. Ускоренное старение участников современных вооруженных конфликтов с последствиями боевой закрытой черепно-мозговой травмы и алкогольной зависимостью // Успехи геронтол. 2007. Т. 20, № 1. С. 112—117.

Никитина В. Н. О взаимосвязи раннего старения организма с воздействием электромагнитных излучений // Клинич. геронтол. 1997. № 3. С. 14—18.

Плачинда Ю. И., Нягу А. И. Способ определения жизнеспособности и прогнозирования предстоящей продолжительности жизни человека // Проблемы старения и долголетия. 2002. Т. 11. С. 133—139.

Рыжман Н. Н., Андрианов В. П. Влияние социально-гигиенических условий службы и быта на биологический возраст офицерского состава Северного флота // Современные проблемы общей и военно-морской терапии. Труды ВМА. 2001. Т. 252. С. 141—151.

Соловьева А. С., Обухова Л. К. Анализ нелинейной динамики старения (экспериментальное исследование) // Успехи геронтол. 2003. Т. 11. С. 43—46.

Солонин Ю. Г. Физиологические показатели у женщин на Севере при старении // Клинич. геронтол. 1997. № 4. С. 20—26.

Солонин Ю. Г. Возрастная динамика некоторых физиологических функций у жителей Севера // Физиол. человека. 1998. Т. 24, № 1. С. 98—103.

Холодова Н. Б., Жаворонкова Л. А., Рыжов Б. Н., Кузнецова Г. Д. Преждевременное старение организма и особенности его проявления в отдаленном периоде после облучения малыми дозами // Успехи геронтол. 2007. Т. 20, № 4. С. 48—55.

Шабалин А. В., Орлова О. Л., Малютина С. К., Канунникова Л. В. Функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого возраста Западно-Сибирского региона // Клинич. геронтол. 2001. № 9. С. 18—21.

Andres R., Elahi D., Tobin J. D. et al. Impact of age on weight goals // Ann. Intern. Med. 1985. Vol. 103. P. 1030—1033.

Anisimov V. N., Arbeev K. G., Popovich I. G. et al. Body weights not always a good predictor of longevity in mice // Exp. Gerontol. 2004. Vol. 39. P. 305—319.

Anisimov V. N., Arbeev K. G., Popovich I. G. et al. Is early life body weight a predictor of longevity and tumor risk in rats? // Exp. Gerontol. 2004a. Vol. 39. P. 807—816.

Arking R. Biology of Aging: Observations and Principles. Englewood Cliffs, N. J.: Prentice Hall, Inc., 1991.

Baker G. T., Sprott R. L. Biomarkers of aging // Exp. Gerontol. 1988. Vol. 23. P. 223—239.

Dean W. Biological Aging Measurement — Clinical Applications. Los Angeles. 1986. 397 p.

Dean W. Biological aging measurement // J. Gerontogeriatrics. 1998. Vol. 1. P. 64—85.

DelaRosa O., Pawelec G., Parallo E. et al. Immunological biomarkers of ageing in man: changes in both innate and adaptive immunity are associated with health and longevity // Biogerontology. 2006. Vol. 7. P. 471—481.

Duggirala R., Uttley M., Williams K. et al. Genetic determination of biological age in the Menonites of the Midwestern United States // Genet. Epidemiol. 2002. Vol. 23. P. 97—109.

Economos A. C. Taxonomic differences in the mammalian life span-body weight relationship and the problem of brain weight // Gerontology. 1980. Vol. 26. P. 90—98.

Fontaine K. R., Redden D. T., Wang C. et al. Years of life lost due to obesity // JAMA. 2003. Vol. 289. P. 229—230.

Gavrilov L. A., Gavrilova N. S. Reliability theory of aging and longevity // Handbook of the Biology of Aging. 6th ed. / Eds E. J. Masoro, S. N. Austad. San Diego, CA, USA: Academic Press, 2006. P. 3—42.

Gillette-Guyonnet S., Vellas B. Body composition and age-related diseases // Mech. Ageing. Dev. 2003. Vol. 124. P. 247—248.

Gries C. L., Young S. S. Positive correlation of body weight with pituitary tumor incidence in rats // Fund. Appl. Toxicol. 1982. Vol. 2. P. 145—148.

Harper J. M., Galecki A. T., Burke D. T., Miller R. A. Body weight, hormones and T-cell subsets as predictors of life span in genetically heterogenous mice // Mech. Ageing Dev. 2004. Vol. 125. P. 381—390.

Harper J. M., Wolf N., Galecki A. T. et al. Hormone levels and cataract scores as sex-specific, mid-life predictors of longevity in genetically heterogenous mice // Mech. Ageing Dev. 2003. Vol. 124. P. 801—810.

Haseman J. K., Rao G. N. Effects of corn oil, time-related changes, and inter-laboratory variability on tumor occurrence in control Fischer 344 (F344/N) rats // Toxicol. Pathol. 1992. Vol. 20. P. 52—60.

Haseman J. K., Young F., Eustis S. L., Harley J. R. Body weight-tumor incidence correlations in long-term rodent carcinogenicity studies // Toxicol. Pathol. 1997. Vol. 25. P. 256—263.

Ingram D. K., Reynolds M. A. The relationship of body weight to longevity within laboratory rodent species // Evolution of Longevity in Animals / Eds A. D. Woodhead, K. H. Thompson. N. Y.: Plenum Publ. Corp. 1987. P. 247—282.

Ingram D. K., Nakamura E., Smucny D. et al. Strategy for identifying biomarkers of aging in long-lived species // Exp. Gerontol. 2001. Vol. 36. P. 1025—1034.

Khazaeli A. A., Van Voorhies W., Curtsinger J. W. The relationship between life span and adult body size is highly strain-specific in *Drosophila melanogaster* // Exp. Gerontol. 2005. Vol. 40. P. 377—385.

Klemera P., Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age // Mech. Ageing Dev. 2006. Vol. 127. P. 240—248.

Kulminski A., Yahn A., Arbeev K. et al. Cumulative index of health disorders as an indicator of aging-associated processes in the elderly: results from analyses of the National Long Term Care Survey // Mech. Ageing Dev. 2007. Vol. 128. P. 250—258.

Lee I. M., Blair S. N., Allison D. B. et al. Epidemiologic data on the relationships of caloric intake, energy balance, and weight gain over the life span with longevity and morbidity // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001. Vol. 56A. P. 7—19.

Liang H., Masoro E. J., Nelson J. F. et al. Genetic mouse models of extended lifespan // *Exp. Gerontol.* 2003. Vol. 38. P. 1353—1364.

McClearn G. E. Biomarkers of age and aging // *Exp. Gerontol.* 1997. Vol. 32. P. 87—94.

Miller R. A., Chrisp C., Atchley W. Differential longevity in mouse stocks selected for early life growth trajectory. *J. Gerontol. Biol. Sci.* 2000. Vol. 55A. P. B455—B461.

Miller R. A., Harper J. M., Dysko R. C. et al. Longer life spans and delayed maturation in wild-derived mice // *Exp. Biol. Med.* 2002. Vol. 227. P. 500—508.

Mitnitski A., Song X., Rockwood K. The estimation of relative fitness and frailty in community-dwelling older using self-report data // *J. Gerontol. A Biol. Sci.* 2004. Vol. 59. P. M627—M632.

Mitnitski A., Song X., Skoog I. et al. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. Vol. 53. P. 2184—2189.

Rao G. N. Husbandry procedures other than dietary restriction for lowering body weight and tumor/disease rates in Fischer 344 rats // *Dietary Restriction: Implications for the Design and Interpretation of Toxicity and Carcinogenicity Studies* / Eds W. W. Hart, D. A. Neumann, R. T. Robertson. Washington, DC: ILSI Press, 1995. P. 510—567.

Rao G. N., Haseman J. K., Grumbein S. et al. Growth, body weight, survival, and tumor trends in F344/N rats during an eleven-year period // *Toxicol. Pathol.* 1990. Vol. 18. P. 61—70.

Roe F. J. C., Lee P. N., Conybeare G. et al. The BIOSURE STUDY: influence of consumption of diet and food consumption on longevity, degenerative diseases and neoplasia in Wistar rats studied for up to 30 months post weaning // *Food Chem. Toxicol.* 1995. Vol. 33, Suppl. 1. P. 1S—100S.

Ross M. H., Bras G., Ragbeer M. S. Influence of protein and caloric intake upon spontaneous tumor incidence of the anterior pituitary gland of the rat // *J. Nutr.* 1970. Vol. 100. P. 177—189.

Samaras T. T., Storms L. H., Elrick H. Longevity, mortality and body weight // *Ageing Res. Rev.* 2002. Vol. 1. P. 673—691.

Seilkop S. K. The effect of body weight on tumor incidence and carcinogenicity testing in B6C3F1 mice and F344 rats // *Fund. Appl. Toxicol.* 1995. Vol. 24. P. 247—259.

Semenchenko A. V., Anisimov V. N., Yashin A. I. Stressors and antistressors: How do they influence life span in HER-2/neu transgenic mice? // *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39. P. 1499—1511.

Strehler B. L., Mildvan A. S. General theory of mortality and aging // *Science.* 1960. Vol. 132. P. 14—21.

Voitenko V. P., Tokar A. V. The assessment of biological age and sex differences of human aging // *Exp. Aging Res.* 1983. Vol. 9. P. 239—244.

Waalder H. T. Hazard of obesity — the Norwegian experience // *Acta Med. Scand. Suppl.* 1988. Vol. 723. P. 17—21.

Wang C., Weindruch R., Fernandez J. R. et al. Caloric restriction and body weight independently affect longevity in Wistar rats // *Int. J. Obesity.* 2004. Vol. 28. P. 357—362.

Weale R. A. Biorepair mechanisms and longevity // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004. Vol. 59. P. 449—454.

Wirth-Dzeciłowska W., Czuminiska K. Longevity and aging of mice from lines divergently selected for body weight for over 90 generations // *Biogerontology* 2000. Vol. 1. P. 171—178.

Глава 19

МОДЕЛИ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

Тогда верни мне возраст дивный,
Когда все было впереди
И вереницей беспрерывной
Теснились песни на груди.

Борис Пастернак

19.1. ВВЕДЕНИЕ

Наиболее часто используемыми моделями в экспериментальной геронтологии при изучении средств, увеличивающих продолжительность жизни, являются дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*), нематоды (*Caenorhabditis elegans*), плодовые мухи (*Drosophila melanogaster*), короткоживущие рыбы (*Nothobranchius furzeri*) мыши (*Mus musculus*) и крысы (*Rattus norvegicus*). Вместе с тем успешно применяются также собаки и обезьяны. Следует отметить, что низшие организмы являются постмитотическими и, несмотря на значительное удобство их использования в качестве моделей, прежде всего связанное с короткой продолжительностью жизни и относительной дешевизной, не могут служить адекватной моделью физиологических процессов, наблюдающихся при старении у человека (Jafari, Rose, 2006). Млекопитающие (в частности, грызуны) имеют физиологию, сходную с физиологией человека, особенно на клеточном уровне, что позволяет широко использовать их для тестирования средств, увеличивающих продолжительность жизни, а результаты таких исследований позволяют давать научно обоснованные рекомендации по их применению у человека (табл. 19.1).

Как подчеркивает S. N. Austad (2007), маловероятно, что когда-нибудь будут проведены клинические испытания препаратов либо пищевых добавок с предполагаемым эффектом замедления старения. Такой эксперимент занял бы слишком много времени, был бы слишком дорог и был бы направлен на процесс старения, обычно не рассматриваемый сам по себе социально или легально, как проблема со здоровьем. Препараты, замедляющие старение, могут быть введены в профилактическую медицину через испытания на людях при специфических болезнях или состояниях в зависимости от того, противостоят ли эти препараты прогрессии болезни в испытаниях, длящихся относительно короткое время. Некоторые люди примут решение об использовании таких препаратов или добавок, как ресвератрол (см. главу 15), на основании только опытов на мышах, но чтобы эти препараты получили всеобщее признание как эффективные в замедлении старения, отмечает S. N. Austad (2007), нужны исследования на приматах. Отвечая на им же поставленный вопрос, куда дальше двинется эта область, Austad подчер-

Таблица 19.1

Сравнительные характеристики старения мыши и человека

Параметры	Мышь	Человек
Средняя продолжительность жизни	2—2.5 года	70 лет
Максимальная продолжительность жизни	3—3.5 года	122 года
Основные причины смерти	Нефросклероз, опухоли, кардиопатии	Сердечно-сосудистые заболевания, рак
Кумулятивная частота рака	30 %	30 %
Наиболее частый тип опухолей	Мезенхимальные*	Эпителиальные
Наличие теломеразы	Теломераза отсутствует в большинстве типов клеток	Теломераза отсутствует в большинстве типов клеток
Длина теломер	150 т. п. о.	35 т. п. о.
Изменение длины теломер с возрастом	Не укорачиваются или укорачиваются в зависимости от линии	Укорочение 20—60 п. о. в год
Активность TERT	Стимулирует рак	Ингибирует рак
Инактивация p53	Иммортализирует клетки	Увеличивает продолжительность репликативной жизни
Действие теломеразы на теломеры	Неэффективно, так как длинные теломеры	Элонгация теломер
Клетки <i>in vitro</i>	Репликативное старение типа M1	В эпителии молочной железы отсутствует M1 репликативное старение, но имеет место преимущественно M2
Эффективность репарации ДНК	Относительно низкая	Относительно высокая
Частота мутаций	Высокая	Низкая
Хромосомные aberrации	Часто	Редко
Количество старых (SA-βgal ⁺) клеток в тканях	Увеличение с возрастом	Увеличение с возрастом
Функция иммунной системы при старении	Снижение	Снижение
Тип овуляции	Спонтанный	Спонтанный
Репродуктивная функция в старости	Менопауза	Персистирующий эструс или анэструс

Примечание. * — у некоторых линий — эпителиальные опухоли (молочная железа, печень).

кивает, что мы начинаем входить в фармацевтическую фазу исследований старения.

Многие параметры, такие как условия содержания, диета, состояние здоровья, генетическая характеристика лабораторных животных, могут контролироваться и изменяться в зависимости от задач исследования. Для

получения максимально полной, насколько это возможно, информации в таких экспериментах важное значение имеет выбор оцениваемых параметров, а также выбор линии животных, пола, размер выборки (число животных в контрольной и подопытных группах) (Miller, Nadon, 2000; Anisimov, 2001; Nadon, 2006). Полагают, что при выборе модели необходимо исходить из принципов экономической реалистичности выполнения проекта, технической выполнимости и воспроизводимости его результатов (Austad, 1997). При этом, планируя исследование, экспериментатор должен ответить на 3 основных вопроса:

1. Достаточно ли разумна стоимость исследования при использовании числа животных, необходимого для получения статистически надежных результатов?
2. Воспроизводимы ли экспериментальные условия, включая генетическую принадлежность и характеристику животных?
3. Отвечают ли характеристики экспериментальной модели тем задачам, которые поставлены перед экспериментом?

Для минимизации возможных артефактов и ошибок, которые могут быть следствием экспериментов по фармакологическим вмешательствам на продолжительность жизни, рекомендуется соблюдать несколько правил проведения таких исследований (Jafari, Rose, 2006).

1. Необходимо оценивать влияние препарата не только на параметры старения, но и смертность животных.
2. Предполагаемое вещество должно оказывать дозозависимый эффект, который не обязательно будет линейным.
3. Модельные животные не должны иметь пониженный метаболизм.
4. Тестируемый препарат не должен существенно тормозить фертильность.
5. Модельные животные не должны иметь нарушений в нервной системе.
6. Эффект препарата не должен сильно зависеть от линейных (генетических) особенностей используемых животных.

19.2. ВЫБОР ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ. МЫШИ

В одном мгновенье видеть вечность,
Огромный мир — в зерне песка,
В единой горсти — бесконечность
И небо — в чашечке цветка.

Уильям Блейк. Песни познания (1794)

Мыши являются весьма удобной и часто используемой моделью при изучении геронпротекторов (Quarrie, Riabowol, 2004; Ingram, Jucker, 2006; Miller et al., 2007). Их легко содержать и разводить, продолжительность их

жизни сравнительно невелика (2—3 года). Существует большое число разнообразных инбредных линий мышей с хорошо охарактеризованным фенотипом и патологией (см., например, Jackson Laboratories Strain Information, <http://jaxmice.jax.org.jaxmicedb/html.inbred/shtml>). Более того, мыши были первым видом млекопитающих, чей геном был полностью расшифрован в апреле 2002 г.

Выбор линии (генетической характеристики) мышей, безусловно, является наиболее существенным при планировании эксперимента. Несмотря на то что в настоящее время имеется большое число доступных линий мышей, каждая из которых имеет свои сильные стороны, приходится констатировать, что не существует одной модели, пригодной для всех исследований по старению. Преимуществом генетически чистых (инбредных) линий мышей является их генетическая однородность, т. е. все индивидуумы в исследуемой и контрольной популяции идентичны генетически, что позволяет уменьшить число животных в группах. Выбор той или иной линии может определяться конкретными задачами исследования или такими их особенностями, которые дают дополнительную важную информацию, поставленную при планировании эксперимента. Например, мыши линий BALB/cby J, C57BL/6J и DBA/2J гомозиготны по гену *Cdh23^{ahl}*, отвечающему за возрастную потерю волос (облысение). Однако если мыши первых двух линий начинают лысеть в возрасте 1 года, то мыши DBA/2 — с возраста 3 месяца. Это означает, что и другие гены влияют на действие гена *Cdh23^{ahl}*, и они могут быть мишенью для поиска средств, замедляющих возрастное облысение.

Существенным недостатком инбредных мышей и крыс является специфичность и высокая частота развивающихся у них патологических процессов, особенно, опухолей. Так, примерно у 50 % самцов крыс линии F344 ко времени их гибели развиваются спонтанные лейдигомы яичка и лейкозы, тогда как у крыс линии Brown Norway такие новообразования практически не встречаются (Анисимов, 1976; Lipman et al., 1999). У самцов мышей линии CBA с высокой частотой развиваются гепатокарциномы, тогда как у самок они выявляются в единичных случаях.

Принято считать, что у мышей спонтанные опухоли развиваются значительно чаще, чем у людей, при этом, если у человека преобладают эпителиальные опухоли (карциномы), то у мышей доминируют саркомы и лимфомы (Rangarajan, Weinberg, 2003; Nadon, 2006). На самом же деле среди линий мышей существуют такие, у которых существенно превалируют именно карциномы. Так, у самок мышей CBA, C3H или DBA/2 в 75—100 % развиваются спонтанные аденокарциномы молочной железы, редко наблюдаемые у мышей C57BL/6J или 129/Sv, а частота лимфом варьирует от 1.3 до 30.8 % (Smith et al., 1973). В табл. 19.2 приведены примеры, свидетельствующие о большой вариабельности как продолжительности жизни, так и общей частоты спонтанных опухолей у мышей различных линий. Воздействие, которое снижает частоту развития какого-либо одного часто встречающегося типа спонтанных опухолей, будет увеличивать продолжительность

Таблица 19.2

Продолжительность жизни и частота спонтанных опухолей у мышей различных линий (Smith et al., 1973; Anisimov, 1987)

Линия	Пол	Продолжительность жизни, недель			Частота опухолей, %
		средняя	медиана	максимальная	
LP	Самцы	103	107	142	26.0
	Самки	99	102	127	30.0
129	Самцы	117	126	154	7.3
	Самки	104	111	148	21.1
DBA/2	Самцы	82	86	125	14.9
	Самки	101	85	118	49.0
CBA	Самцы	107	111	125	29.4
	Самки	91	94	116	54.5
C57BL/10	Самцы	118	124	165	33.3
	Самки	99	104	141	31.4
C3H	Самцы	113	112	157	27.6
	Самки	70	73	111	66.7
C3H.K	Самцы	104	115	131	44.0

жизни животных, но может не оказывать никакого влияния на нормальное старение и долголетие у мышей.

Гибридные популяции мышей более устойчивы к возрастной патологии, чем чистые линии, и первые генерации (F1), полученные при скрещивании инбредных мышей, также генетически однородны, что позволяет минимизировать число мышей в группах. В табл. 19.3 приведены сведения о средней продолжительности жизни инбредных линий и гибридных популяций мышей и крыс, наиболее часто используемых в исследованиях Национального института старения США.

В некоторых исследованиях используются аутбедные (беспородные) мыши, которые более генетически гетерогенны, что, безусловно, положительно. Однако при использовании таких мышей нужно их большое коли-

Таблица 19.3

Средняя продолжительность жизни некоторых линий грызунов, в месяцах (Turturro et al., 1999)

Линия	Самцы	Самки
C57BL/6	28	27
DBA2	27	23
B6D2F1	32	29
F344	24	26
BN	32	32
F344/BNF1	34	30

чество в группах, так как в противном случае некоторые аллели могут быть потеряны и генетическая характеристика со временем может измениться. Следует отметить, однако, что популяции аутбредных животных поддерживаются стадной разводкой, т. е. они достаточно генетически близки.

Одной из возможных моделей, несколько уменьшающей недостатки как инбредных, так и аутбредных линий мышей, являются генетически гетерогенные животные, второе поколение (F2) которых является потомством четырех, а F3 — потомством восьми родительских линий (Nadon, 2006).

Мы полагаем, что многолетний опыт использования в лаборатории, проводящей такие испытания, той или иной линии мышей может стать определяющим при выборе линии мышей или крыс для тестирования геропротекторов. При возможности мы используем в своих исследованиях все три типа мышей — инбредных, аутбредных и генетически модифицированных. Например, геропротекторный эффект мелатонина нами был изучен на инбредных CBA, аутбредных SHR, трансгенных HER/2-нец, мутантных SAMP-1 и контрольных к ним SAMR-1 мышах, крысах, а также нематодах и плодовых мушках (см. главу 12).

В последние годы в экспериментальной геронтологии при тестировании геропротекторов стали широко использоваться генетически модифицированные (трансгенные, нокаутные, мутантные) мыши с измененной продолжительностью жизни. Аргументом против их использования с такой целью может быть малое соответствие нормальному старению человека. Однако они могут быть незаменимыми при исследовании тех или иных специфических механизмов старения.

В ряде работ обсуждается роль таких важных для корректного проведения экспериментов факторов, как условия содержания и диета (Melby, Altman, 1974; Ward, 1983; Anisimov, 1987; Turturro et al., 1999; Nadon, 2006).

19.3. ПРОГРАММЫ ИЗУЧЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

В 2000 г. нами была обосновано предложение о создании международной программы оценки эффективности и безопасности применения геропротекторов (Anisimov, 2000). Ее деятельность могла бы осуществляться под наблюдением Программы старения ООН и Международной ассоциации геронтологии, успешное сотрудничество которых обеспечило разработку Программы по исследованиям старения в XXI веке. За основу можно было бы взять хорошо зарекомендовавшие себя программу оценки канцерогенного риска для человека химических веществ и программу оценки средств профилактики рака, осуществляемые Международным агентством по изучению рака, публикующего соответствующие серии монографий и руководств (Montesano et al., 1986; Vainio et al., 1992).

Задачей программы является подготовка международной рабочей группой экспертов критического обзора, системы и методологии оценки доказательств геропротекторной активности и эффективности препарата или иного средства. Эксперты также могут давать рекомендации о необходимости дополнительных исследований.

Публикации результатов работы рабочей группы экспертов будут действовать национальным и международным учреждениям здравоохранения в планировании и реализации программ оздоровления и профилактики преждевременного старения и принятии решений о соотношении польза—риск таких программ. Рабочие группы экспертов будут давать только научное заключение об имеющихся доказательствах геропротекторной эффективности и безопасности препаратов и средств, и не призваны давать рекомендации национальным или международным по регулированию или законодательству применения тех или иных препаратов или средств, что является исключительной прерогативой этих учреждений или организаций.

Критерии, которые могут быть использованы для оценки, должны быть определены как степени доказанности эффективности тех или иных рекомендаций по применению геропротекторов. Таких степеней может быть четыре.

1. Имеются достаточные доказательства эффективности средства, подтвержденные в эпидемиологических многоцентровых рандомизированных исследованиях.

2. Эффективность средства подтверждена многочисленными экспериментальными исследованиями на животных разных видов, тогда как достаточные доказательства эффективности в эпидемиологических многоцентровых рандомизированных исследованиях отсутствуют или получены только в отдельных наблюдениях.

3. Об эффективности средств имеются единичные сообщения, степень надежности которых достаточно высока.

4. Имеются единичные неподтвержденные сообщения об эффективности средства.

Следует признать, что в настоящее время нет **ни одного** препарата, который можно было бы отнести к группе 1, т. е. геропротекторная активность которого была бы безусловно доказана на людях. К средствам, которые можно было бы включить в группу 2, по-видимому, следует отнести мелатонин, дегидроэпиандростерон, эпиталамин, тималин, антидиабетические бигуаниды, некоторые антиоксиданты. Имеются многочисленные подтверждения геропротекторного эффекта этих препаратов, полученные в экспериментах на животных, а также ряд публикаций об эффективности их применения в клинической практике (см. главу 12). По-видимому, эти препараты являются наиболее вероятными кандидатами для проведения многоцентровых рандомизированных клинических испытаний.

В 2003 г. Национальным институтом старения США была начата Программа тестирования средств воздействия на старение (Interventions Testing Program, ИТР), предполагающая использование мышей для тестирования веществ с геропротекторной активностью и улучшающих здоровье в старче-

ском возрасте (Warner et al., 2000; Nadon, 2006). Определен и пополняется список веществ, эффективность которых предполагается оценить (см. веб-сайт: www.nia.nih.gov/research/InterventionsTestingProgram.asp). По этой программе уже были изучены аспирин, нордигидрогуаретиновая кислота, нитрофлуоридипрофен и 4-ОНРВН (Nadon, 2006).

Протокол испытаний по программе ИТР включает 2 фазы. В течение первой фазы изучается способность вещества увеличивать продолжительность жизни. При этом дополнительно оценивается небольшое число параметров, таких как активность животных в молодом и старческом возрасте, уровень метаболических гормонов и субпопуляции Т-лимфоцитов. Во второй фазе испытаний препараты, показавшие обнадеживающие результаты, подвергаются более интенсивному исследованию с целью выявления таких, которые могут быть испытаны в дальнейшем на людях. В этой фазе производится исследование поведенческих реакций (когнитивные и поведенческие тесты), измерение окислительного стресса, патоморфологическое исследование павших животных. Все условия содержания, диета и протокол тестирования были унифицированы и стандартизированы.

Весьма перспективным при оценке эффективности геропротекторов может оказаться исследование современных биомаркеров, основанное на микрочиповой технологии, т. е. изучение экспрессии генов, имеющих отношение к продолжительности жизни и долголетию (Warner, 2004; Anisimov S. V., 2007; Spindler, Mote, 2007).

19.4. МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СТАРЕНИЕ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ МЫШЕЙ

В нашей лаборатории был разработан и в течение многих лет успешно используется стандартный протокол испытаний потенциальных геропротекторов, который включен в изданное в 2007 г. в США руководство «Биология старения: Методы и протоколы» (Anisimov et al., 2007).

Животные. Выбор линии. Рекомендуется использовать две или более линий мышей одновременно, комбинируя аутбредные и инбредные линии. Дополнительно могут быть использованы генетически модифицированные животные. Линии мышей должны быть хорошо охарактеризованы генетически, должны быть известны их продолжительность жизни и спонтанная патология. Наиболее важным аспектом является длительный опыт работы с используемыми линиями в лаборатории, где такое исследование будет выполняться. Желательно использовать оба пола мышей. При ограниченных возможностях предпочтение отдается самкам, поскольку самцы при групповом содержании агрессивны и убивают более слабых особей.

Условия содержания. Животные должны содержаться при стандартной температуре и влажности. Требования к виварию и общие требования ухода

подробно описаны в литературе (Poiley, 1974; Van Zutphen et al., 2001). Самки мышей содержат в одинаковом количестве на клетку (по 5, 7 или 10 голов) в контрольной и подопытных группах. Самцы из-за агрессивности содержатся по одному в клетке. Стандартный размер клетки для группового содержания мышей 30×21×14 см. В комнате должен поддерживаться стандартный режим освещения: 12 ч свет : 12 ч темнота. Животные должны получать фильтрованную водопроводную воду и стандартный брикетированный корм без ограничения (если не предусматриваются специальные условия кормления или диета).

Возраст в начале воздействия. При долговременных экспериментах введения препаратов в подопытных группах следует начинать в возрасте 2 месяцев, вскоре после полового созревания (у самок оценивается по открытию влагалища). В специальных случаях можно начинать введения в более позднем возрасте.

Рандомизация животных. Перед началом введения препаратов (за 1—2 недели) животные случайным образом разделяются на контрольную и подопытные группы. Количество животных должно быть достаточным для дальнейшей статистической обработки результатов (обычно 30—50 голов в каждой группе).

Способ введения препарата, доза и режим введения. Оптимальным является введение препарата с питьевой водой или добавление его в корм. При плохой растворимости вещества в воде допустимо его предварительное растворение в небольшом количестве этанола с последующим разведением в воде до нужной концентрации. Для более точной дозировки можно использовать введение водных растворов или суспензий препаратов в 1 % растворе крахмала через желудочный зонд 3—5 раз в неделю.

При необходимости парентерального введения испытуемого препарата его растворы в соответствующей концентрации вводятся 1 раз в неделю подкожно в объеме 0.1 мл. Внутривенное введение является более стрессующим и увеличивает риск инфицирования.

Рекомендуется введение испытуемого вещества в 2—3 дозах, включая дозу, в которой предполагается его введение человеку. Максимальная доза не должна превышать максимально переносимую дозу (MTD). Рекомендуется постоянное введение препарата до естественной гибели животных, однако допустимо курсовое введение препаратов, особенно гормонов. В таких случаях препарат вводят 5 дней подряд, а затем делают 3-недельный перерыв во введениях (Rhombert et al., 2007).

Наблюдение за животными. В течение всего эксперимента должно быть обеспечено ежедневное наблюдение за животными, регулярная регистрация количества выпитой жидкости и потребленного корма (ежемесячно), измерение температуры тела, физической силы и активности, исследование эстральной функции (у самок). За животными наблюдают до их естественной смерти. Допустимо умерщвление животных, находящихся в состоянии крайней слабости. В протоколе регистрируется дата гибели и возраст животного (в днях) на момент его гибели. Появление опухолей мо-

лочных желез и других видимых новообразований у мышей, а также патологических изменений регистрируется в протоколе (отмечается дата и срок обнаружения в сутках). Обнаруженную опухоль еженедельно измеряют штангенциркулем по максимальному диаметру и отмечают максимальный диаметр (в см) на специальной схеме.

Потребление корма. Этот параметр измеряется ежемесячно на протяжении всего эксперимента. 10 г корма на 1 мышь помещают в контейнер для корма в клетке и через 24 ч взвешивают количество несъеденного корма, оставшегося в контейнере или на дне клетки. Результат регистрируется в г/мышь/сут.

Потребление воды также измеряется ежемесячно. В емкость наливается питьевая вода или раствор с тестируемым веществом в количестве 10 мл на мышь и измеряют потребление через 24 ч. Результат регистрируется в мл/мышь/сут.

Температура тела измеряется 1 раз в 3 месяца. Мышь фиксируется в обычном положении, сидящей на прутьях клетки с поднятым хвостом. Смоченный глицерином электрод электронного термометра вводят в прямую кишку на глубину 1 см. Первоначально температура может снижаться из-за стресса и ангиоспазма. Поэтому необходимо некоторое время выждать, пока мышь не успокоится и температура не стабилизируется.

Эстральная функция. Каждые 3 месяца в течение 3 последовательных недель ежедневно исследуются влажалищные мазки для идентификации стадий эстрального цикла (Nelson et al., 1982). Оцениваются следующие параметры: длительность каждого эстрального цикла (от первого дня эструса до первого дня эструса следующего цикла); соотношение фаз эстрального цикла, частота коротких, средних и длинных эстральных циклов (<5 дней, 5—7 дней, >7 дней); частота животных с регулярными и нерегулярными циклами; частота персистирующего эструса (в %).

Двигательная активность животных. Каждые 3 месяца исследуется двигательная активность мышей в тесте «открытое поле». Для этого животных каждой экспериментальной группы по одному помещают в пластиковую камеру размером 30×21×9 см, дно которой было расчерчено на квадраты 5×5 см: 5 квадратов по длине и 4 — по ширине. В течение 10 мин наблюдают за перемещениями мыши в «открытом поле» и фиксируют следующие параметры поведения:

- 1) количество пересеченных квадратов поля (квадрат считается пересеченным, если животное переступило его границу хотя бы двумя лапами),
- 2) число вертикальных стоек (животное поднимается на задние лапы),
- 3) длительность реакции груминга морды, тела и гениталий.

Для исключения ориентировочной реакции, связанной с запахами, после каждого животного пол камеры протирают влажной тряпкой. Тестирование проводится в возрасте 6, 9, 12 и 18 месяцев в дневное время в интервале с 10 до 17 ч.

Физическая сила и утомляемость. Исследования проводятся также каждые 3 месяца в дневные часы. Мышей подвешивают на струну, натяну-

тую на высоте 75—80 см, так, чтобы они цеплялись передними лапами и висели на веревке до момента утомления и падения. Регистрируется время, через которое мыши перестают удерживаться на струне и падают. Через 20 мин мышей подвешивают второй раз и снова измеряют время до падения. Время выражают в секундах и находят среднее значение из двух показателей, высчитывают сумму, а также разницу между временем первого и второго падения, что может служить показателем восстановления сил. Кроме того, учитывая вес подвешиваемых животных, вычисляют отношение массы мыши ко времени ее первого и второго висения и времени висения к массе животного. Из этих показателей также находят среднее значение, сумму и разницу. В группах подсчитывают те же показатели, но уже по классам в зависимости от веса животных.

Патоморфологическое исследование. За животными наблюдают до их естественной гибели. Всех павших или убитых в состоянии крайней слабости животных вскрывают. На аутопсии осматривают кожу и все внутренние органы. При этом выявленные новообразования классифицируют согласно рекомендациям Международного агентства по изучению рака (МАИР) как «фатальные» (т. е. послужившие непосредственной причиной гибели животных) или как «случайные» (в случаях, когда животное погибло от других причин) (Gart et al., 1986). Все опухоли, а также ткани и органы, подозрительные на наличие опухолевого роста, вырезают и фиксируют в 10 % нейтральном формалине. После рутинной гистологической обработки ткани заливают в парафин. Гистологические срезы толщиной 5—7 м окрашивают гематоксилином и эозином и изучают микроскопически. При диагностике опухолей используется гистологическая классификация опухолей, предложенная МАИР (Turusov, Mohr, 1994).

Параметры продолжительности жизни. При оценке динамики выживаемости рассчитывают среднюю продолжительность жизни (СПЖ) всех животных, а также 10 % максимально проживших мышей, медиану и максимальную продолжительность жизни (Михальский и др., 2007). При расчете кинетических параметров популяционного старения используется модель Гомпертца для функции выживания:

$$S(x) = \exp \left\{ -\frac{\beta}{\alpha} [\exp(\alpha x) - 1] \right\},$$

где параметры α и β связаны с популяционной скоростью старения и начальной силой смертности соответственно. Параметр α часто характеризуется также величиной времени удвоения силы смертности (mortality rate doubling time, MRDT), рассчитываемой как $\ln(2)/\alpha$. Для анализа выживаемости используется метод Кокса (Cox, Oakes, 1996). Для каждой группы рассчитываются непараметрические оценки Каплана—Мейера условных функций дожития (Kaplan, Meier, 1958).

Статистика. При статистической обработке результатов опытов используются методы вариационной статистики с использованием пакета ста-

тистических программ STATGRAPH. Рассчитываются параметры уравнения регрессии для кривых возрастной динамики веса тела. Достоверность различий оценивают по критериям t Стьюдента, непараметрическому критерию Вилкоксона—Манна—Уитни, точным методом Фишера или χ^2 (McKnight, Crowley, 1984; Taron, 1975). При оценке различий в частоте новообразований используется рекомендованный МАИР метод комбинированных таблиц контингентности, рассчитанных отдельно для фатальных и случайных опухолей с помощью программы CARTEST (Gart et al., 1986). При анализе выживаемости и риска развития опухолей используется лог-ранк тест (Cox, Oakes, 1996). Примеры применения различных современных подходов при статистической обработке результатов долгосрочных экспериментов приведены в книге «Геронтология in silico...» (2007).

Описанная методика тестирования была использована нами при изучении геропротекторной активности ряда фармакологических препаратов и веществ (мелатонина, антидиабетических бигуанидов, диабенола, эпитамина, эпиталона, тималина, тимогена, вилона, нейронола, дельтарана, аквалена, янтарной кислоты и др.) (см. главу 12). Некоторые характеристики использованных в этих опытах мышей приведены в табл. 18.5 (см. главу 18).

19.5. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТОВ, УВЕЛИЧИВАЮЩИХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Ты можешь ли не умереть, старик,
И заменить октябрь цветущим маем?

Игорь Северянин

На первый взгляд, клинические испытания и утверждение показаний к препаратам, увеличивающим продолжительность жизни человека, является задачей, заведомо обреченной на неудачу, если вообще выполнимой. Поскольку такие лекарства должны назначаться вполне здоровым людям и в течение длительного срока, иногда на протяжении десятилетий, то очевидно, что к их безопасности должны предъявляться исключительно высокие требования. Прежде всего это касается побочных эффектов, вероятность развития которых должна практически быть нулевой. Если при таких испытаниях установлено снижение смертности, то будут необходимы длительные многолетние, даже в течение десятилетий, клинические исследования. Все это создает дополнительные трудности, поскольку в течение столь больших периодов времени могут изменяться как законодательство, касающееся патентных прав, так и регуляторные требования к самим испытаниям (Hefti, Bales, 2006). Важным аспектом проблемы являются этические требования к их проведению и вопросы стандартизации. Следует признать, что в настоящее время отсутствуют нормативные документы, регламентирующие про-

ведение клинических испытаний препаратов, предназначенных для увеличения продолжительности жизни человека (Warner, 2004).

Попытки оценить геропротекторное действие фармакологических препаратов или иных воздействий у людей весьма немногочисленны. В исследовании, выполненном L. Fontana и соавт. (2004), оценивалась эффективность ограничения калорийности питания у людей, соблюдавших такую диету в среднем в течение 6 лет, по сравнению с подобранными по возрасту и другим параметрам здоровыми людьми, придерживавшимися обычной американской диеты. Средний возраст 18 испытуемых был 50 ± 10 лет (от 35 до 82 лет), все они не курили, не имели хронических заболеваний и не принимали гиполипидемических, антигипертензивных или других лекарств. Испытуемые потребляли ежедневно от 1112 до 1958 кКал. В их рацион входили фрукты, овощи, орехи, злаки, протеины и мясо. 26 % калорий они получали из белков, 28 % из жиров и 46 % из углеводов. Никто из них не употреблял сладкие напитки, закуски и десерт. Лица, вошедшие в контрольную группу (18 человек), потребляли 1976—3537 кКал в день и не имели никаких ограничений в сладком. В результате было установлено, что у лиц, придерживавшихся калорийно ограниченной диеты, был меньше вес тела, уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицериды, глюкозы, инсулина, С-реактивного белка, тромбоцитарного фактора роста АВ (PDGF-AB), систолического и диастолического артериального давления, и выше уровень липопротеинов высокой плотности, чем в контрольной группе. Л. Хейфлик (1999) сообщил об эксперименте, проводившемся в течение 30 лет в Испании, при котором одной группе клинически нормальных людей, живших в доме престарелых, давали пищу с ограниченным числом калорий, а люди в контрольной группе питались, как обычно. Через 3 года в группе, потреблявшей ограниченное число калорий, болезни стали случаться в два раза реже и было зарегистрировано вполнину меньше смертей, чем в группе, которая питалась нормально.

Как показали исследования, выполненные в Институте геронтологии АМН Украины, удобным объектом для изучения эффективности геропротекторов являются люди с признаками ускоренного старения (Коркушко и др., 2002). По данным О. В. Коркушко и соавт. (2002) к такой категории могут быть отнесены лица, страдающие ишемической болезнью сердца. Авторы полагают, что ишемическая болезнь сердца является результатом ускоренного развития возрастных изменений сердечно-сосудистой системы и организма в целом. В монографии О. В. Коркушко и соавт. (2002) приводится подробное описание методики оценки геропротекторного эффекта фармакологических препаратов на примере исследования пептидных препаратов тимуса и эпифиза. Эффективность препаратов оценивалась на основании динамики показателей субъективного состояния, функционального возраста физиологических систем организма, параметров физической и умственной работоспособности, иммунитета, костной ткани, обезвреживающей способности печени, липидного спектра крови, толерантности к углеводам, кислородного тканевого обмена, вегетативной регуляции и функционально-

го состояния желез внутренней секреции. Важно отметить, что исследование выполнялось в течение 6—12 лет и критерием эффективности изученных в клинике препаратов тимуса и эпифиза явилось снижение смертности пациентов, получавших геропротекторы, при сравнении с группой контрольных пациентов (Коркушко и др., 2002, 2006).

19.6. МЕДИЦИНА АНТИСТАРЕНИЯ: МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

Что достигнуто? Я в дураках.
Жизнь такая короткая!

Андрей Вознесенский

В последние годы все большее внимание ученых и специалистов привлекает проблема вмешательства в процесс старения. Проводится большое количество конференций и конгрессов, посвященных антистарению, издаются огромное число научных и научно-популярных книг, появились специализированные научные журналы по этой проблеме, например *Journal of Anti-Aging* (недавно сменивший свое название на *Rejuvenation Research*), *Journal of European Anti-Ageing Medicine* и *British Anti-Ageing Medical Journal* и другие, издаются рассчитанные на широкую публику популярные журналы, рекламирующие различные средства для замедления старения. Появились очень активные общества, например Американская академия медицины антистарения, возглавляемая Робертом Клатцем (*Robert Klatz*), или Европейское общество антистарения, проводящие ежегодные конгрессы, собирающие многие тысячи участников. Все это свидетельствует как о возрастающем интересе общества в целом к проблеме постарения населения, так и определенном коммерческом успехе фармацевтических компаний, получающих баснословные прибыли от продажи разнообразных средств, рекламируемых как средства антистарения.

Вместе с тем в настоящее время отсутствуют доказательства, что воздействиями на процесс старения можно увеличить ожидаемую продолжительность жизни человека. С 1900 г., когда ожидаемая продолжительность жизни при рождении была 49 лет, к концу XX века в развитых странах она увеличилась на 27 лет (*Crimmins et al.*, 1994; *Minino et al.*, 2002). Такое же увеличение ожидаемой продолжительности жизни произошло за предыдущие 2000 лет истории человечества. Этот рост вызван значительным снижением смертности от детских инфекционных заболеваний и обусловлен повсеместным улучшением гигиены, изобретением антибиотиков и вакцин. В то же время хронические болезни, такие как сердечно-сосудистые, инсульт и рак, все еще остаются серьезной проблемой.

21 из 27 лет увеличения ожидаемой продолжительности жизни в XX веке имели место в его первые 70 лет, и только шестилетнее ее увеличение произошло за последнее трехлетие XX века (*Crimmins et al.*, 1994; *Minino*

et al., 2002). Для увеличения еще на 10 лет, которое ожидается в США в течение ближайших 50 лет, смертность должна быть снижена до уровня, который никогда прежде не был достигнут (Olshansky et al., 2001). Все достижения биомедицинских исследований и их прикладные результаты привели к увеличению ожидаемой продолжительности жизни лишь на 15 лет (Anderson, 1999). Если устранить все причины смерти, указываемые сегодня в свидетельствах о смерти, мы сможем тогда выявить, как полагает L. Hayflick (2000, 2000a), основную причину всех ассоциированных с возрастом болезней, которая характеризует сам процесс старения. Достигнув успеха в устранении лидирующих причин смерти, мы столкнемся с перспективой увеличения ожидаемой продолжительности жизни, которая будет ограничена возможностью воздействовать на сам процесс старения или на детерминанты долголетия. Вероятность таких воздействий весьма отдалена.

Однако довольно распространенная точка зрения, вернее, вера, что маскировка возрастных изменений эквивалентна вмешательству в фундаментальный процесс старения, продолжает приводить к большим заблуждениям (Hayflick, 2004). Маскировка возрастных изменений эквивалентна облегчению симптомов, но не лечению болезни, т. е. является паллиативом. Паллиативы, предназначенные для коррекции возрастных изменений, могут дать великолепный косметический эффект, но не влияют на основной процесс. Л. Хейфлик остроумно замечает, что можно быть даже немного недовольными степенью тех усилий, с которыми медицина антистарения старается просто косметически замаскировать непатологические изменения, связанные со старческим фенотипом. Возражения против применения такой маскировки возрастных изменений равносильны утверждению, что неправильно использовать косметику для соответствия некоторым критериям красоты, выбирать одежду, которая делает тебя моложе или старше, использовать обувь на высоком каблуке, чтобы выглядеть выше, или использовать гормон роста, чтобы действительно вырасти.

Серьезную озабоченность сегодня вызывает продукция огромной индустрии антистарения, которая под видом пищевых добавок может легально производить то, что обозначается как средства «омоложения», замедляющие или останавливающие старение (Анисимов, 2003, 2006, 2008; Butler et al., 2002; U. S. Senate..., 2002; Haber, 2004; Olshansky et al., 2004). Эти пропагандируемые вмешательства никогда не были подтверждены доказательствами изменений в фундаментальных механизмах старения, если они вообще имеют эффект, но могут маскировать, замедлять или задерживать некоторые поверхностные, непатологические изменения, связанные со старением. К этому классу лекарств или «косметических» средств относятся продукты, которые рекламируются как устраняющие морщинистость кожи, удаляющие старческую пигментацию, вызывающие потемнение волос, удаляющие нежелательную волосистость или восстанавливающие их на облысевшей голове. Такие вмешательства, как использование линз для коррекции дальновзоркости, или слуховых аппаратов для коррекции глухоты, являются продуктами индустрии, которые корректируют ассоциированные с

возрастом процессы, рассматриваемые скорее как неудобства, чем патология. Они также служат коррекции закономерных патологических процессов. Широкое распространение продуктов и услуг, маскирующих или корригирующих непатологические аспекты фундаментальных процессов старения, является одной из причин, почему публика ошибочно верит в то, что мы близки к пониманию фундаментальных процессов старения и созданию средств воздействия на него. На самом деле это далеко не так (Hafflick, 2000, 2000a, 2004).

Представляется целесообразным рассмотреть проблему с точки зрения врача, который находится под гипнозом обрушивающейся на него с разных сторон информации о замечательных свойствах тех или иных препаратов или методов антистарения, но не забывшего о клятве Гиппократата и ставящего на первое место принцип не навредить своим пациентам. Как сориентироваться врачу и потенциальному пациенту (а врачи — тоже потенциальные пациенты) в потоке публикаций, газетных и телевизионных обещаний замедлить процесс старения, отодвинуть его за пределы видовой продолжительности жизни или даже омолодиться? В ряде работ обсуждался вопрос о возможном риске побочных эффектов применения различных геропротекторов, в том числе риске развития новообразований (Анисимов, 2003; Anisimov, 2000, 2000a, 2006).

Рассмотрим алгоритм, позволяющий, как нам представляется, с некоторой степенью надежности, отличить научные рекомендации от сомнительных. Прежде всего выделим основные группы признаков, которые свойственны публикациям вообще и публикациям по проблеме антистарения в частности, и те критерии, которые позволяют сделать вывод об их доброкачественности. Заметим, что под публикацией мы будем понимать любую форму открытой информации — статью в научном или популярном журнале, газете, на страницах Интернета, выступление на научной конференции, перед слушателями различных школ или курсов, выступлении на радио или телевидении. Каковы же эти основные моменты, которые следует рассматривать при оценке надежности публикации? К ним следует отнести:

- теоретическая обоснованность рекомендаций;
- методология и методы, использованные для получения результатов, которые лежат в основе рекомендации;
- статистические методы оценки результата;
- характер рекомендаций, наличие или отсутствие противопоказаний;
- тип публикации;
- цель публикации;
- учреждение и автор(ы) публикации.

Теоретическая обоснованность рекомендаций. К признакам, которые заставляют усомниться в обоснованности рекомендаций, имеющихся в публикации, следует отнести: а) отсутствие какого-либо теоретического обоснования; б) указания, что предлагаемое средство нормализует или восстанавливает функцию «информационных», «биоинформационных» или иных мифических полей; в) голословные ссылки на экзотическое происхождение

рекомендуемого средства (например, средство, рекомендуемое китайской народной медициной, тибетскими ламами, египетскими жрецами, индейцами майя, аборигенами Амазонки и т. д.), не подкрепленные ссылками на публикации в серьезных журналах.

Методология и методы. Наука признает только те факты, которые можно проверить непосредственным наблюдением или экспериментом, воспроизводимость которого является важнейшей характеристикой. Если в публикации описывается радикальное увеличение продолжительности жизни живого объекта очень редкого или уникального вида, который практически недоступен для независимого повторения эксперимента, отсутствуют данные о линии и поле экспериментальных животных, нет указаний о рандомизации, отсутствуют данные о контрольной группе, о числе животных в подопытной и контрольной (если она есть) группах, либо число животных в сравниваемых группах слишком мало, отсутствуют указания на условия содержания животных, нет данных о происхождении и составе использованного средства, его дозировке, способе и схеме его применения, длительности воздействия и критериях оценки продолжительности жизни — все это может указывать на то, что авторы не заинтересованы в воспроизведении результата независимыми исследователями. Настораживающими моментами являются указания, что метод является секретом его автора («ноу-хау») или запатентован. Ссылка на наличие официального патента на средство, увеличивающее продолжительность жизни, даже с указанием его номера и даты патентования, еще не гарантирует эффективности и безопасности запатентованного средства при практическом применении.

Доказательность. Отсутствие указаний на статистическую обработку полученных данных или, при наличии таких указаний, отсутствие численных значений достоверности и доверительных интервалов, несомненно, являются признаками, снижающими доверие к результатам публикуемого исследования. К таким признакам следует отнести также отсутствие в опубликованной работе конкретных результатов исследования, представленных в виде таблиц, графиков или рисунков. Весьма настораживающим признаком является привлечение в качестве доказательств эффективности препарата писем пациентов или описания отдельных случаев достижения положительного эффекта. Несомненно, что результаты многоцентровых рандомизированных клинических испытаний заслуживают значительно большего доверия.

Рекомендации. Признаками, которые снижают доверие к рекомендациям по применению того или иного средства антистарения, являются: точное указание количества лет, которые прибавит пациенту его применение; указания, что оно предупреждает все болезни, свойственные пожилому возрасту; отсутствие противопоказаний. Патогномоничными «симптомами» того, что вас сознательно или бессознательно вводят в заблуждение, являются утверждения, что применение рекомендуемого средства оказывает омолаживающий эффект или обещает прорыв за видовой предел продолжительности жизни.

Публикация. Обычными признаками «паранаучности» происхождения нового чудодейственного средства является появление первых сообщений о нем не в научных журналах с серьезной репутацией, а в средствах массовой информации — на телевидении, в газетах, Интернете. Речь не идет, конечно же, о сообщениях СМИ, основанных на публикациях в научной литературе. Следует обращать внимание на то, в каких изданиях опубликована научная статья. Предпочтение должно отдаваться публикациям в солидных реферируемых академических изданиях, к которым имеет доступ широкая международная научная общественность. Такие издания обязательно индексируются в базах научных публикаций, таких как MEDLINE, Index Medicus и др. Публикации в редких и малодоступных журналах, сборниках работ, тезисах докладов различных конференций и съездов имеют, как правило, предварительный характер, за которыми должны последовать серьезные публикации.

Специального обсуждения заслуживают публикации в форме выступления на конференциях, которые посвящены антистарению. Организаторы таких конференций обычно приглашают с докладами серьезных ученых, которые своим участием поднимают рейтинг всего мероприятия и тем самым как бы придают академичность тем докладам, которые не удовлетворяют критериям академической науки. В последние годы такого рода конференции, спонсируемые фармацевтическими компаниями, проходят все чаще, вовлекая в «информационный шум» серьезных специалистов.

Цель публикации. Наивным было бы полагать, что 100 % публикуемых в серьезных научных журналах статей о средствах воздействия на продолжительность жизни преследуют своей целью поведать исключительно о новом знании, раскрытии механизмов старения и в конечном счете постижении тайн природы и истины. Фармацевтические компании заинтересованы в продвижении на рынок новых эффективных препаратов, в которых заинтересованы как врачи, так и пациенты. Исследования новых препаратов в значительной мере финансируются фирмами, что наложило свой отпечаток на характер публикаций, формат спонсированных фирмами так называемых сателлитных симпозиумов и целых конгрессов. Нет ничего зазорного в том, что результаты предклинических и клинических испытаний новых препаратов, разработанных в научных подразделениях фармацевтических компаний, так же как и в тиши академических лабораторий, публикуются в серьезных изданиях, докладываются на научных форумах самого высокого уровня. Вложенные в фундаментальную науку средства приносят высокую прибыль во многих областях знания. Важно, чтобы публикуемые результаты были объективными и удовлетворяли тем критериям, которые отличают истинную науку от псевдонауки, а авторов этих публикаций были бы основания считать учеными, а не шарлатанами и бизнесменами от науки.

Учреждение. Как правило, уже знакомство с названием учреждения, из которого исходит работа, может дать повод к сомнениям в надежности представленных в публикации данных. Например, за громким названием «Национальный центр антистарения» может скрываться вполне виртуаль-

ная организация, состоящая из 2—3 предприимчивых людей, в лучшем случае имеющих медицинское образование. Также может насторожить отсутствие указания о ведомственной принадлежности учреждения, скромно называющего себя, скажем, Институтом проблем старения, или указание, что препарат (или прибор) разработан специалистами ВПК. Несомненно, указание, что работа выполнена в известном институте, входящем в системы РАН, РАМН или Министерства здравоохранения, государственном университете или медицинском вузе, должно в определенной мере являться гарантией надежности публикации. К сожалению, приходится констатировать, что в современной отечественной геронтологической литературе встречаются публикации, рекомендуемые чудодейственные снадобья, «информационно» обогащенные и загадочным образом активированные жидкости, регулярный прием которых обеспечит если не бессмертие, то радикальное омоложение, авторы которых являются кандидатами или докторами наук, профессорами, членами-корреспондентами и действительными членами не только многочисленных расплодившихся в послеперестроечное время общественных академий наук, но и, увы, государственных академий, и исходящие из вполне респектабельных учреждений. Посоветуем читателю проявлять бдительность и, если имя автора работ не знакомо, вызывает сомнение его профессиональная принадлежность или название учреждения, зайти в Интернет и проверить в базе данных MEDLINE (PubMed) наличие у автора публикаций по интересующей проблеме в реферируемых журналах. Как правило, этот метод проверки редко подводит и позволяет избежать ошибок и безвозвратной потери не только репутации врачом, но и денег и здоровья пациентом.

Конечно, все приведенные выше соображения не могут дать гарантии, что применение рекомендуемого средства безопасно и эффективно. Экспериментальные исследования на животных (мышях, крысах, обезьянах) чрезвычайно длительны и дорогостоящи. Многие такие исследования выполняются на малом числе животных и не удовлетворяют элементарным требованиям проведения долгосрочных экспериментов. Тем более важна унификация методов тестирования геропротекторной активности и безопасности препаратов (см. выше разделы 19.3 и 19.4).

Литература

Анисимов В. Н. Спонтанные опухоли у крыс различных линий // *Вопр. онкол.* 1976. № 8. С. 98—110.

Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб: Наука, 2003. 464 с.

Анисимов В. Н. «Медицина антистарения»: мифы, реальность, перспективы // *Клинич. геронтол.* 2006. Т. 12. № 12. С. 51—56.

Анисимов В. Н. Медицина антистарения: состояние и перспективы // *Вестник эстетич. медицины.* 2008. Т. 7, № 1. С. 4—12.

Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты / Под ред. Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романюхи, А. И. Яшина. М.: Изд-во БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. 535 с.

Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М., Шатило В. Б. Пептидные препараты тирозина и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука. 2002. 202 с.

Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука. 2006. 204 с.

Михальский А. И., Семенченко А. В., Анисимов В. Н., Яшин А. И. Старение и смертность грызунов // Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты / Под ред. Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романюхи, А. И. Яшина. М.: Изд-во БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. С. 376—394.

Хейфлик Л. Как и почему мы стареем? Советы специалиста. М.: Вече. 1999. 432 с.

Anderson R. N. U. S. Decennial Life Tables for 1989—91. Vol. 1, N 4. United States Life Tables Eliminating Certain Causes of Death. Hayatsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1999. P. 7—8.

Anisimov S. V. Application of DNA microarray technology to gerontological studies // Methods Mol. Biol. 2007. Vol. 371. P. 249—265.

Anisimov V. N. Aging and cancer in transgenic and mutant mice // Front. Biosci. 2003. Vol. 8. P. S883—S902.

Anisimov V. N. Carcinogenesis and Aging. Vol. 1. Boca Raton: CRC Press, 1987. 167 p.

Anisimov V. N. Life span extension and cancer risk: myths and reality // Exp. Gerontol. 2001a. Vol. 36. P. 1101—1136.

Anisimov V. N. Life span extension: myths and reality // Adv. Gerontol. 2000. Vol. 5. P. 13—14.

Anisimov V. N. Mutant and genetically modified mice as models for studying the relationship between aging and carcinogenesis // Mech. Ageing Dev. 2001a. Vol. 122. P. 121—1255.

Anisimov V. N. Premature ageing prevention: limitations and perspectives of pharmacological interventions // Current Drug Res. 2006. Vol. 7. P. 1485—1504.

Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. Methods of evaluating the effect of pharmacological drugs on aging and life span in mice // Biological Aging: Methods and Protocols / Ed. by T.O. Tollefsbol (Methods in Molecular Biology; vol. 371). Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007. P. 227—236.

Austad S. N. Issues in the choice of genetic configuration for animal aging models // Exp. Gerontol. 1997. Vol. 32. P. 55—63.

Austad S. N. Vertebrate aging research 2006 // Aging cell. 2007. Vol. 6. P. 135—138.

Butler R. N., Fossel M., Harman M. et al. Is there an antiaging medicine? // J. Gerontol. Biol. Sci. 2002. Vol. 57A. P. B333—B338.

Cox D. R., Oakes D. Analysis of Survival Data. London: Chapman & Hall. 1996.

Crimmins E. M., Hayward M. D., Saito Y. Changing mortality and morbidity rates and the health status and life expectancy of the older population // Demography. 1994. Vol. 31. P. 159—175.

Fontana L., Meyer T. E., Klein S., Holloszy J. O. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans // Proc. Natl. Acad. Sci. 2004. Vol. 101. P. 6659—6663.

Gart J. J., Krewski D., Lee P. N., Tarone S., Wahrendorf J. Statistical Methods in Cancer Research. Vol. III. The Design and Analysis of Long-Term Animal Experiments. Lyon: IARC; IARC Sci. Publ. N 79. 1986.

Haber C. Life extension and history: the continual search for the Fountain of Youth // J. Gerontol. Biol. Sci. 2004. Vol. 59A. P. 515—522.

Hayflick L. New approaches to old age // Nature. 2000. Vol. 403. P. 365.

Hayflick L. The future of ageing // Nature. 2000a. Vol. 408. P. 37—39.

Hayflick L. «Anti-aging» is an oxymoron // J. Gerontol. Biol. Sci., 2004. Vol. 59A. P. 573—578.

Hayflick L. The not-so-close relationship between biological aging and age-associated pathologies in humans // J. Gerontol. Biol. Sci. 2004. Vol. 59A. P. 547—550.

Hefti F. F., Bales R. Regulatory issues in aging pharmacology // Aging cell. 2006. Vol. 5. P. 3—8.

Ingram D. K., Jucker M. Developing mouse models of aging: a consideration of strain differences in age-related behavioral and neural parameters // *Neurobiol. Aging*. 1999. Vol. 20. P. 137—145.

Jafari M., Rose M. R. Rules for the use of model organisms in antiaging pharmacology // *Aging Cell*. 2006. Vol. 5. P. 17—22.

Lipman R. D., Dallal G. E., Bronson R. T. Effect of genotype and diet on age-related lesions in ad libitum fed and calorie-restricted F344, BN, and BNF3F1 rats // *J. Gerontol. Med. Sci*. 1999. Vol. 54A. P. 478—491.

Kaplan E., Meyer P. Nonparametric estimation from incomplete observation // *J. Am. Statist. Assoc.* 1958. Vol. 53. P. 457—481.

McKnight B., Crowley J. Tests for differences in tumor incidence based on animal carcinogenesis experiments // *J. Am. Stat. Assoc.* 1984. Vol. 80. P. 639—648.

Melby E. C., Altman N. H. (eds.). *Handbook of Laboratory Animal Science*. Vol. I. Cleveland: CRC Press. 1974.

Miller R. A., Nadon N. L. Principle of animal use for gerontological research // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2000. Vol. 55. P. B117—B123.

Miller R. A., Harrison D. E., Astle C. M. et al. An Aging Intervention Testing Program: stuffy design and interim report // *Aging Cell*. 2007. Vol. 6. P. 565—575.

Minino A. M., Arias E., Kocharek K. D., Murphy S. L., Smith B. L. Deaths: Final Data for 2000. National Vital Statistics Reports. 2002. Vol. 50, N 15. DHHS Publication No. (PHS) 2002-1120 PRS 02-0583 (9/2002).

Montesano R., Bartsch H., Vainio H. et al. Long-Term and Short-Term Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal. IARC Sci. Publ. N 83. Lyon: IARC, 1986.

Nadon N. L. Exploiting the rodent model for studies on the pharmacology of lifespan extension // *Aging Cell*. 2006. Vol. 5. P. 9—15.

Nelson J. F., Felici L. S., Randall P. K. et al. A longitudinal study of estrous cyclicity in aging C57BL/6J mice: I. Cycle frequency, length and vaginal cytology // *Biol. Reprod.* 1982. Vol. 27. P. 327—339.

Olshansky S. J., Carnes B. A., Desesquelles A. Prospects for human longevity // *Science*. 2001. Vol. 291. P. 1491—1492.

Olshansky S. J., Hayflick L., Perls T. T. Anti-aging medicine: the hype and the reality. Part I // *J. Gerontol. Biol. Sci*. 2004. Vol. 59A. P. 513—514.

Poiley S. M. Housing requirements — general considerations // *Handbook of Laboratory Animal Science*. Vol. I. / Eds E. C. Melby and N. H. Altman. CRC Press: Cleveland, 1974. P. 21—60.

Quarrie J. K., Riabovol K. T. Murine models of life span extension // SAGE KE. <http://sage-ke.sciencemag.org/cgi/content/full/2004/31/re5>

Rangarajan A., Weinberg R. A. Comparative biology of mouse versus human cells: modeling human cancer in mice // *Nat. Rev. Cancer*. 2003. Vol. 3. P. 952—959.

Rhomberg L. R., Baetcke K., Blancato J. et al. Issues in the design and interpretation of chronic toxicity and carcinogenicity studies in rodents: approaches to dose selection // *Crit. Rev. Toxicol.* 2007. Vol. 37. P. 729—737.

Smith G. S., Walford R. L., Mickey H. R. Lifespan and incidence of cancer and other diseases in selected long-lived inbred mice and their F1 hybrids // *J. Natl. Cancer Inst.* 1973. Vol. 50. P. 1195—1213.

Spindler S. R., Mote P. L. Screening candidate longevity therapeutics using gene-expression arrays // *Gerontology*. 2007. Vol. 53. P. 306—321.

Taron R. E. Tests for trend in life table analysis // *Biometrika*. 1975. Vol. 62. P. 679—682.

Turturro A., Duffy P., Hass B. et al. Survival characteristics and age-adjusted disease incidence in C57BL/6 mice fed a commonly used cereal-based diet modulated by dietary restriction // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2002. Vol. 57. P. B379—B389.

Turturro A., Witt W. W., Lewis S. et al. Growth curves and survival characteristics of the animals used in the Biomarkers of Aging Program // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 1999. Vol. 54. P. B492—B501.

Turusov V. S., Mohr U. (eds.). *Pathology of Tumours in Laboratory Animals*. Volume I. Tumours of the Mouse. 2nd ed. IARC Sci. Publ. N 111. Lyon: IARC. 1994. 776 p.

U. S. Senate Special Committee on Aging. Swindlers, hucksters and snake moil salesmen: The hype and hope of marketing anti-aging products to seniors. Hearing held in Washington, DC, September 10, Retrived June 13, 2002, from <http://www.aging.senate.gov/events/091001.htm>.

Vainio H., Magee P., McGregor D., McMichael A. J. Consensus Report // Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification. IARC Sci. Publ. N 116. Lyon: IARC. 1992. P. 9—56.

Van Zutphen L. F., Baumans V., Beynen A.C. (eds.). Principles of Laboratory Animal Science. N. Y.: Elsevier, 2001. 456 p.

Ward J. M. Background data and variations in tumor rates of control rats and mice // Progr. Exp. Tumor Res. 1983. Vol. 26. P. 241—258.

Warner H. R. Current status of efforts to measure and modulate the biological rate of aging // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2004. Vol. 59. P. 692—696.

Warner H. R., Ingram D., Miller R. A. et al. Program for testing biological interventions to promote health aging // Mech. Ageing Dev. 2000. Vol. 155. P. 199—208.

Часть VII

**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ:
ПРИОРИТЕТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Глава 20

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ГЕРОНТОЛОГИИ

Перспективы биологии: от ложного знания —
к истинному невежеству.

В. Я. Александров

20.1. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ГЕРОНТОЛОГИИ В 1980—2000 гг.

Слава тебе, Господи, что ты создал все нужное
несложным, а все сложное — ненужным.

Григорий Сковорода

Прогресс в представлениях о природе старения, обусловленный прежде всего общим прогрессом наук о жизни, вполне очевиден. Следует согласиться с мнением (Hauflück, 2000), что оценка тенденций исторического развития геронтологии необходима как для концентрации усилий на тех направлениях, которые могут оказаться наиболее эффективными в решении основной задачи геронтологии — увеличении продолжительности жизни человека, так и для выработки мер, нацеленных на подготовку общества к тем изменениям, которые вызваны резким увеличением количества долгожителей.

Глобальное постарение населения (т. е. увеличение в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста) непосредственно сопряжено с проблемой качества жизни в пожилом возрасте, поэтому в «Программе исследований по политике в отношении старения в XXI столетии» в качестве одной из приоритетных задач рассматривается обеспечение того, чтобы дополнительные годы жизни были здоровыми, активными и продуктивными (Сидоренко, Эндрюс, 2000; Andrews et al., 2001, 2006).

В 1994 г. С. Г. Бурчинский и Ю. К. Дупленко, проанализировав результаты экспертного опроса по специально разработанной анкете 39 ведущих геронтологов мира, показали, что наиболее значимыми направлениями в геронтологии на тот период являются молекулярно-биологические и генетические исследования, питание в старости и проблемы нейрогеронтологии и возрастной иммунологии (1—5 ранги значимости). При этом эксперты полагали крайне недостаточным уровень развития в указанных направлениях, за исключением нейрогеронтологии, где ранг развития направления соответствовал его значимости. В то же время, по мнению экспертов, неоправданно высока была интенсивность исследований в таких направлениях, как эволюционная и сравнительная геронтология, а также цитогеронто-

логия, значимость которых на тот период им представлялась меньшей. Следует отметить, что по оценке экспертов на тот период такое направление, как математическое моделирование в геронтологии, получило самый низкий ранг и по значимости, и по уровню развития. Авторы статьи, резюмируя результаты анализа анкеты, касающиеся фундаментальных аспектов геронтологии, приходят к заключению о несомненной актуальности поиска молекулярных механизмов, ответственных за возрастные изменения функций клеток, их связи с генетическим аппаратом клетки. Именно с этими направлениями геронтологи связывали 8 лет тому назад надежды на раскрытие фундаментальных механизмов старения и возможности разработки средств, влияющих на продолжительность жизни (Бурчинский, Дупленко, 1994).

Среди факторов, с которыми эксперты связывали возможные успехи в увеличении продолжительности жизни, лидирующее место занимали антиоксиданты, гормоны и нейромедиаторы (соответственно 1—3 ранги), тогда как непосредственные воздействия на генетический аппарат клетки (генная инженерия и генотерапия), несмотря на отмеченную перспективность этих направлений исследований, вызывали у многих экспертов настороженное отношение (Бурчинский, Дупленко, 1994).

В научно-организационном аспекте, как указывают авторы статьи, наиболее существенными факторами для развития геронтологии эксперты считали финансирование исследований и подготовку кадров.

В 2000 г. Ю. К. Дупленко и С. Г. Бурчинский опубликовали результаты наукометрического анализа тенденций и приоритетов развития геронтологии, основанного на документальном массиве базы данных MEDLINE сети Интернет за 1991, 1994 и 1997 гг. и сопоставлении результатов исследования массива MEDLINE с полученными ими ранее данными экспертных оценок, отражающих обобщенное мнение мирового научного сообщества (Бурчинский, Дупленко, 1994; Дупленко, Бурчинский, 2000). Авторы отметили постепенное, но достаточно заметное увеличение общего количества публикаций по геронтологии в информационном массиве по биомедицине за эти годы. Параллельно относительно увеличивалась доля работ, посвященных возрастным особенностям функционирования организма и его отдельных систем, а также изучению возраст-зависимых патологических процессов в старости. Особенно заметным было увеличение удельного веса публикаций, в которых рассматриваются различные аспекты продления жизни. Существенно больше стало работ, посвященных старению клетки (цитогеронтологии). Молекулярно-биологические и иммунологические исследования за рассматриваемый период демонстрируют стабильные мощности информационных потоков. Одной из ведущих проблем геронтологии оставалась нейрогеронтология (табл. 20.1).

Сравнение результатов наукометрического анализа информационных потоков с данными проведенного ранее экспертного опроса ведущих геронтологов Украины, СНГ и мира позволило подтвердить выявленные тенденции. К наиболее приоритетным и перспективным в геронтологии авторы от-

Таблица 20.1

**Информационные потоки по геронтологии в 1991—1997 гг.
(Дупленко, Бурчинский, 2000, с модификациями)**

Блоки дескрипторов (ключевые слова и словосочетания)	Доля в общем массиве публикаций базы данных MEDLINE					
	1991 г. 375886 публ.		1994 г. 390413 публ.		1997 г. 411015 публ.	
	коли- чество	%	коли- чество	%	коли- чество	%
Старение	4539	1.2	4577	1.2	5203	1.3
Старость, возраст	45637	12.1	52490*	13.4	57027	13.9
Долголетие	153	0.04	178	0.05	253	0.06
Продолжительность жизни и экспериментальное продле- ние жизни	450	0.12	437	0.11	617*	0.15
Болезни и старость (патология)	309	0.08	356	0.09	481*	0.12
Старение клетки	245	0.07	291	0.07	358*	0.09
ДНК и старение	119	0.06	141	0.04	143	0.03
Иммунная система и старение	260	0.07	288	0.07	320	0.08
Мембраны и старение	107	0.03	93	0.02	90	0.02
Нервная система и старение	1056	0.28	1130	0.29	1079	0.26
Старение мозга	805	0.21	897	0.23	847	0.21
Старение нейрона	320	0.09	403	0.10	384	0.09
Старение гипоталамуса	77	0.02	88	0.02	70	0.02
Паркинсонизм и старение	374	0.10	439	0.11	570*	0.14
Инсульт и старение	1464	0.39	1774*	0.45	2006	0.49
Депрессии и старение	194	0.05	249*	0.06	348	0.08
Болезнь Альцгеймера	1237	0.33	1628*	0.42	1986	0.48

Примечание. * — различие с предыдущим годом достоверно, $p < 0.05$.

носят проблему увеличения продолжительности жизни, изучение молекулярно-биологических генетических механизмов старения, исследования по нейрогеронтологии. В области зависимой от возраста патологии нервной системы и психической деятельности наиболее актуальны исследования механизмов возникновения болезни Альцгеймера, паркинсонизма, депрессии, сосудистой патологии, а также разработка методов диагностики и лечение этих заболеваний.

Что изменилось за прошедшее десятилетие в состоянии фундаментальной геронтологии и какими представляются основные тенденции ее развития на ближайшие годы?

20.2. УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ И ПРИОРИТЕТЫ ГЕРОНТОЛОГИИ В НАЧАЛЕ XXI СТОЛЕТИЯ

Я знаю, все предрешено,
И в будущем лишь то мы открываем,
Что о себе и прошлом мы не знаем,
Но было изначально нам дано.

В. А.

В принятой Второй Всемирной ассамблеей ООН по проблемам старения (апрель 2002 г., Мадрид) «Программе ООН по исследованиям старения в XXI столетии» (Andrews et al., 2001) подчеркивается, что поскольку ожидаемая при рождении продолжительность жизни во всем мире увеличивается, новой задачей исследований становится обеспечение того, чтобы дополнительные годы жизни были активными, здоровыми и продуктивными. Лучшее понимание базисных механизмов старения и факторов долголетия, а также ассоциированных с возрастом болезней, имеет фундаментальное значение для реализации полного потенциала здорового старения. Биомедицинские приоритеты в этих направлениях, как определено Программой, включают в себя следующее:

- Определение и уточнение того, что включает в себя понятие здорового старения.

- Изучение взаимосвязей между генетическими и биологическими маркерами, средой и поведением.

- Понимание механизмов, лежащих в основе старения как такового, а также заболеваний, связанных со старением, и заболеваний, которые им сопутствуют или являются вторичными, а также механизмов инвалидизации.

- Разработка стратегии профилактики и эффективного лечения различных болезней, свойственных престарелым (в частности, старейшим из старых) в разных географических и социально-экономических условиях, при разных видах профессиональной деятельности и т. п.

- Изучение траекторий основных болезней старения на протяжении всей жизни, их эпидемиологии и значения для постарения населения в различных условиях.

- Международные программы оценки эффективности и безопасности фармакологических вмешательств в процесс старения.

- Идентификация биомаркеров старения человека.

- Исследования биомедицинских, социальных и экономических факторов долголетия и последствий увеличения продолжительности жизни, включая изучение столетних.

- Включение пожилых людей в протоколы лечения или обслуживания, которые могут быть им полезны.

Ниже суммированы основные приоритеты фундаментальных исследований, как они видятся ведущим американским специалистам в области био-

логии старения, обсуждавшим этот вопрос на состоявшемся в феврале 1999 г. в Нью-Йорке совещании «Фактор старения в здоровье и болезни» (The Aging Factor..., 1999). Невозможно не упомянуть имена тех «звезд первой величины», принявших участие в этом совещании: S. N. Austad, J. A. Brody, R. N. Butler, J. Campisi, A. Cerami, V. J. Cristofalo, C. E. Finch, I. Fridovich, C. B. Harley, G. M. Martin, R. A. Miller, S. J. Olshansky, O. M. Pereira-Smith, R. L. Sprott, W. E. Wright и др. Уже одно перечисление имен участников совещания заставляет самым внимательным образом отнестись к определенным ими приоритетам и сформулированным наиболее актуальным задачам будущих исследований (табл. 20.2).

Происходящая в последнее десятилетие технологическая революция в молекулярной биологии предоставила беспрецедентные возможности для изучения генетических основ старения, что в конечном счете позволит разработать средства, улучшающие качество жизни пожилых людей. Новые технологии позволили:

- выделить и секвенировать индивидуальные гены;
- получать генетически измененных мышей, например трансгенных и нокаутных, для выяснения функциональной роли отдельных генов;
- разработать чувствительные и быстрые методы одновременного измерения экспрессии тысяч генов (микрочипы, SAGE-метод, секвенаторы ДНК высокого давления и др.);
- определять небольшие различия (полиморфизм) в последовательностях ДНК любого гена у индивидуальных членов популяции (SNP-метод);
- определить последовательность генов в целом геноме человека и экспериментальных организмов.

Полный сиквенс генома дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*), бактерий (*Escherichia coli*), нематоды (*Caenorhabditis elegans*), мыши (*Mus musculus*), плодовой мухи (*Drosophila melanogaster*) уже завершен (Goffeau et al., 1996; Blattner et al., 1997; Hayashizaki, 2002) и практически расшифрован геном человека (*Homo sapiens*).

Эти технологии и знания, которые можно будет получить с их помощью, позволят не только оценить эффективность разнообразных биологических воздействий, но и определить генетические основы широкого разнообразия индивидуальных паттернов старения (Анисимов, 2003, 2007).

В работе О. Н. Franco и соавт. (2007) подчеркивается, что в настоящее время необходим интегрированный, мультидисциплинарный подход к исследованию старения, обозначающий его значимость как социального и государственного приоритета. Авторы сформулировали 10 «заповедей», которые по их мнению должны составить план действий для гарантии успешной реализации исследования старения в Великобритании. Стоит привести их целиком, поскольку ситуация в других странах мало чем от нее отличается. Итак:

1. Старение — это высокодифференцированный и управляемый процесс. Таким образом, целью должна быть разработка средств, влияющих на процесс старения, увеличивающих ожидаемую продолжительность здоро-

Таблица 20.2

**Приоритетные направления в фундаментальных исследованиях старения
(The Aging Factor..., 1999)**

№ п/п	Проблема	Состояние вопроса
1	Идентификация генетических различий, причинно связанных с видовыми различиями продолжительности жизни	Гены, ответственные за огромные различия в продолжительности жизни между животными разных видов, даже весьма близкими, неизвестны
2	Создание экспериментальных моделей с существенно замедленным старением и идентификация генов, ответственных за долголетие	Ряд таких моделей создан, но охарактеризован недостаточно
3	Идентификация взаимосвязи между полиморфизмом ДНК и долголетием и/или возрастной патологией	Продолжительность жизни существенно различается даже у представителей одного вида. Они могут быть обусловлены как различиями генома и внешними факторами, так и случайными событиями в течение развития и старения
4	Роль окислительного стресса в старении	Многие формы ассоциированной с возрастом патологии обусловлены окислительными повреждениями. Остается неясным, какая часть этих повреждений, в каких клетках и тканях реально вызвана окислительными повреждениями. Какие конкретно белки, будучи окисленными, изменяют функцию клеток и тканей? Уменьшение продукции свободных радикалов или активности антиокислительных защитных систем является важной задачей для профилактики преждевременного старения и возрастных заболеваний
5	Ограничение калорийности питания (ОКП)	Несмотря на то что уже более 60 лет известно, что ОКП увеличивает максимальную продолжительность у большинства видов животных, точные механизмы этого феномена еще не установлены. Разработка миметиков ОКП без реального снижения потребления калорий для продления жизни является приоритетной задачей
6	Биомаркеры старения	Отсутствие реальной и общепринятой батареи тестов для определения биологического возраста свидетельствует об отсутствии показателей скорости индивидуального старения. Особо важной задачей является разработка биомаркеров, предсказывающих неблагоприятные последствия старения, включая смерть или начало болезней или инвалидности

Таблица 20.2 (продолжение)

№ п/п	Проблема	Состояние вопроса
7	Синдром Вернера (WS): модель ускоренного старения человека	У пациентов с WS ускоренно развиваются многие черты патологического старения. Клонирован ген <i>WRN</i> , кодирующий белок, обладающий активностью геликазы и экзонуклеазы. Однако известны по крайней мере еще 5 геликаз в геноме человека. Хотя установлено, что они вовлечены в репарацию и репликацию ДНК, процессы транскрипции, рекомбинации или сегрегации хромосом, роль продукта гена <i>WRN</i> и относящихся к нему белков в замедлении старения у человека неизвестна. Фибробласты от пациентов с синдромом Вернера имеют укороченные теломеры и ограниченный репликативный потенциал
8	Клеточное старение <i>in vitro</i>	Клетки человека (фибробласты) имеют ограниченную способность к удвоению в культуре. Теряя способность к делению, они теряют также функциональные свойства и приобретают новые неблагоприятные качества, но не погибают. Этот феномен, получивший название клеточного старения, может быть индуцирован укорочением теломер, некоторыми типами повреждений ДНК и некоторыми онкогенами
9	Трансплантация клеток и стволовых клеток	Клетки с реактивированным геном теломеразы могут быть использованы для возмещения потерь клеток при апоптозе, повреждениях и травмах, без риска развития рака. Альтернативной возможностью могут быть плюрипотентные стволовые клетки. Решение многих концептуальных и технологических проблем позволит использовать этот многообещающий подход на практике
10	Гормональная заместительная терапия	Хотя предполагается, что восстановление уровня гормонов у пожилых людей до показателей молодого возраста будет иметь «омолаживающий» эффект, это может быть или может не быть на самом деле. Многие гормоны имеют как благоприятные, так и побочные эффекты

вой жизни, продлевающих независимость и хорошее самочувствие в пожилом возрасте.

2. Инвестиции в исследования старения должны быть существенно увеличены, так как они способны привести к огромным выигрышам, как экономическим, так и социальным, в частности в качестве жизни, продуктивности и самодостаточности быстро увеличивающейся группы пожилого населения.

3. Общество должно понять, что улучшение качества жизни пожилых людей, включая продвижение активного старения и уничтожение возраст-

ной дискриминации, является крупнейшей задачей XXI века. Это должно вылиться в интегрированную политику правительства по исследованию старения как ключевого фактора в улучшении качества жизни.

4. Исследование старения должно отражать сложность процесса старения и интегрировать различные области науки в здоровое старение человека, включая биологические механизмы и решающие социоэкономические, культурные и психологические факторы процесса старения.

5. Исследование здорового старения должно концентрироваться на ранних, обратимых стадиях патологических состояний. Так как многие обусловленные образом жизни хронические заболевания (например, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония) имеют общие пути ранней дисрегуляции, принципиально важна разработка маркеров, диагностических технологий и средств, которые можно применить для предотвращения поздних стадий болезни.

6. Исследования старения должны выполняться на лонгитудинальных когортах. Их использование критически важно для понимания долголетия и должно совмещать генетические, социально-демографические и средовые аспекты. Учитывая различные полиморфизмы, также крайне важно, чтобы будущие испытания принимали во внимание роль генетики в исследовании старения и разнообразие ответов индивидуумов на препараты, диету и образ жизни.

7. Исследования старения должны преследовать цель создания более эффективных ранних вмешательств, создавая базу доказательств для переноса результатов таких исследований на общество, работая с конечным потребителем, и в особенности удостоверяться, что пожилые люди являются основной точкой отсчета.

8. Исследования по разработке и использованию информационных технологий, технологий, облегчающих восприятие, внутренний дизайн, должны применяться при конструкции и разработке продуктов, домов, городской среды, общественных зданий и систем транспорта для исключения потенциально ограничивающей среды для функционально ограниченных пожилых людей.

9. Нужно обратить внимание на отсутствие четкого руководства, финансирования и представительства исследований старения в Великобритании. В частности, дополнительные ресурсы должны быть направлены в недофинансируемые области исследования старения (к примеру, здоровое старение) в дополнение к существующим отчислениям на исследования конечных хронических заболеваний.

10. Крайне важно, чтобы все исследования старения управлялись как единая программа на пересечении содействующих дисциплин, что индивидуально и коллективно улучшит понимание определяющих факторов и средств, влияющих на активное старение (Franco et al., 2007).

Очевидно, что руководствоваться этими «заповедями» могут не только в Великобритании, но и во многих других странах, включая Россию.

Л и т е р а т у р а

Анисимов В. Н. Приоритетные направления фундаментальных исследований в геронтологии: вклад России // Успехи геронтол. 2003. Т. 12. С. 9—27.

Анисимов В. Н. Экспериментальная геронтология: цели, задачи и приоритетные направления исследований // Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты / Под ред. Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романюхи, А. И. Яшина. М.: Изд-во БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. С. 11—51.

Бурчинский С. Г., Дупленко Ю. К. Анализ современного состояния и перспектив развития геронтологических исследований (по результатам международной экспертизы) // Пробл. старения и долголетия. 1994. Т. 4. С. 275—283.

Дупленко Ю. К., Бурчинский С. Г. Наукометрический анализ современных тенденций и приоритетов развития геронтологии // Пробл. старения и долголетия. 2000. Т. 9. С. 3—9.

Сидоренко А., Эндрюс Г. ООН возглавляет Программу исследований старения в XXI столетии // Успехи геронтол. 2000. Т. 4. С. 7—13.

Andrews G. R., Sidorenko A., Andrianova L. F., Anisimov V. N. *et al.* The United Nation research agenda on ageing for the 21st century // Успехи геронтол. 2001. Т. 7. С. 7—25.

Andrews G. R., Sidorenko A. V., Gutman G. *et al.* Research on ageing: Priority for the European region // Успехи геронтол. 2006. Т. 18. С. 7—14.

Blattner F. R., Plunket G., Bloch C. A. *et al.* The complete sequence of *Escherichia coli* K-12 // Science. 1997. Vol. 277. P. 1453—1474.

Franco O. H., Kirkwood T. B., Powell J. R. *et al.* Ten commandments for the future of ageing research in the UK: a vision for action // BMC Geriatr. 2007, May 3. Vol. 7. P. 10.

Goffeau A., Barrell B. G., Bussey H. *et al.* Life with 6000 genes // Science. 1996. Vol. 274. P. 563—567.

Hayashizaki Y. RIKEN mouse genome encyclopedia // First Conf. on Functional Genomics of Ageing. April 24—27, 2002. Seville, Spain: Delegate Manual, 2002. Abstr. O22.

Hayflick L. The future of ageing // Nature. 2000. Vol. 408. P. 37—39.

The Aging Factor in Health and Disease. Workshop Report. N. Y.: International Longevity Center, USA, Ltd., 1999. 24 p.

Глава 21

МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В ГЕРОНТОЛОГИИ

Сомнения не унять.
Шевелится в груди
стремление уравнять
столь разные пути.

Иосиф Бродский

21.1. ВВЕДЕНИЕ

Уже отмечалось, что старение населения — это глобальное явление в современном мире. Оно ставит перед обществом ряд значительных проблем (экономических, социальных, медицинских) и затрагивает жизнь людей всех возрастных групп. Решение этих проблем требует сотрудничества на международном уровне. Ключевым звеном этого сотрудничества являются национальные ассоциации геронтологов, история создания которых связана с необходимостью междисциплинарного подхода к решению проблем в области геронтологии (Анисимов, 2003; Михайлова и др., 2005).

В условиях продолжающегося в России снижения показателя продолжительности жизни и увеличения доли пожилых в структуре населения всесторонняя оценка состояния международного сотрудничества в геронтологии, перспектив и приоритетов в его укреплении и развитии для решения национальных задач России представляется весьма актуальной. Наиболее полно эта проблема была освещена в монографии «Развитие геронтологии в России: роль международного сотрудничества» (Михайлова и др., 2005). Своевременность проведения подобных исследований обусловлена возможностью реализации конкретных международных программ и проектов, участие в которых послужит не только дальнейшему развитию фундаментальной, клинической и социальной геронтологии, но и, вероятно, сможет снизить развитие неблагоприятной демографической тенденции в России.

21.2. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В ГЕРОНТОЛОГИИ

По мере развития геронтологии происходил бурный процесс дифференциации отдельных ее направлений (см. главу 1). Одновременно стало очевидным, что геронтология, пожалуй, больше других научных направлений нуждается в системном подходе (Freeman, 1979; Дупленко, 1985; Анисимов, Соловьев, 1999; Анисимов, 2003). Поэтому естественным было стрем-

ление к междисциплинарному сотрудничеству в решении проблем геронтологии и гериатрии. Возрастал интерес к обмену мнениями и сотрудничеству между специалистами в различных областях. Этот процесс интенсифицировался по мере создания научных геронтологических школ.

Международный интерес к проблемам старения в послевоенный период стимулировал создание национальных геронтологических объединений. Основными задачами национальных геронтологических обществ являлись: содействие организации объединений геронтологов и гериатров на местах (в отдельных регионах); сотрудничество и координация научных исследований в области геронтологии и гериатрии; помощь в организации системы подготовки кадров; сотрудничество в организации гериатрической службы и социальной помощи пожилым людям; создание системы информации о работах, проводимых в стране и за рубежом.

Первым научным объединением геронтологов явилось Геронтологическое общество Америки, образованное в 1945 г., которое является крупнейшей национальной междисциплинарной научной организацией, целью которой является содействие геронтологическим исследованиям. В 1946 г. был выпущен первый номер «*Journal of Gerontology*» со ставшим теперь известным призывом на обложке: «Добавлять жизнь к годам, а не просто годы к жизни». Этот первый и крупнейший в мире геронтологический журнал вначале образовал секции по отдельным направлениям геронтологии, а затем дал начало четырем журналам по этим направлениям. Члены общества явились инициаторами создания в 1946 г. при Департаменте здравоохранения США (U. S. Public Health Service) Отдела геронтологических исследований. Для активизации политики в области помощи пожилым общество содействовало образованию Национальной академии старения. Общество поддержало проведение Белым домом регулярных конференций по старению и создание в 1974 г. Национального института старения (National Institute of Aging — NIA), принятие Конгрессом США Акта о пожилых американцах (Older Americans Act). В Обществе состоят представители 30 научных направлений. Растущий сектор Общества составляют медсестры. Параллельно с Геронтологическим обществом Америки, создавалась Американская гериатрическая ассоциация (American Geriatrics Society) — организация профессионалов, оказывающих медицинскую помощь пожилым людям (вебсайт <http://www.americangeriatrics.org>). Начало Ассоциации было положено в июне 1942 г., когда группа врачей, среди которых был I. L. Nasher, предложивший термин «гериатрия», решила создать специальное общество гериатрической медицины. Второй конгресс Ассоциации был проведен в 1944 г., а с 1946 г. эти форумы проводятся ежегодно. Задачами общества является содействие гериатрам в их практической работе, обучении, проведения исследований, а также просвещении населения и информации.

Вслед за этим последовало создание аналогичных объединений в странах Западной Европы и Америки. Стремление к международному сотрудничеству особенно усилилось после окончания Второй мировой войны, ког-

да в связи с переходом к мирной жизни во всем мире возрос интерес к проблемам пожилых людей. Немаловажную роль в этом сыграла Организация Объединенных Наций, создание которой в 1945 г. явилось результатом сотрудничества разных стран в борьбе с фашизмом и их стремления к прочному миру и благосостоянию человечества. По инициативе ООН в 1946 г. в Нью-Йорке была созвана Международная конференция по здравоохранению, на которой было принято решение о создании Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), устав которой был ратифицирован в 1948 г. Одной из задач ООН и ВОЗ явилось содействие разработке мероприятий по охране здоровья и социальной защите пожилых людей. Поэтому в ООН был организован отдел по старению, а в ВОЗ — отдел по старению и здоровью (World Health Organization, 1989). При ООН был создан также неправительственный комитет по старению.

Одновременно происходил процесс усиления взаимодействия национальных ассоциаций геронтологов различных стран. Их инициатива привела к созданию на 1-м Международном конгрессе по геронтологии в Льеже (1950) Международной ассоциации геронтологических обществ, получившей в том же году название Международной ассоциации геронтологии (МАГ). Огромную роль в создании этой организации сыграл выдающийся русский ученый В. Г. Коренчевский, который был основателем Британского общества исследователей старения и открыл конгресс в Льеже, 133 участника которого представляли 18 геронтологических обществ из 14 стран (Хавинсон и др., 2002). В 2005 г. было решено переименовать ассоциацию, которая с 2006 г. стала называться Международной ассоциацией геронтологии и гериатрии (МАГГ). В Уставе МАГГ подчеркнуто, что основными целями организации является содействие исследованиям в различных областях геронтологии; подготовке кадров; международным связям национальных обществ; организации международных конгрессов по геронтологии. Как отметил Г. Р. Эндрюс, бывший президентом МАГГ в 1997—2001 гг., «конечная цель состоит в том, чтобы способствовать достижению высших стандартов в геронтологическом образовании, исследованиях и практике» (Эндрюс, 2001). Состав МАГГ постоянно расширяется за счет вступления в МАГГ новых членов.

Укреплялось международное сотрудничество в планировании и проведении совместных работ отечественных геронтологов, прежде всего со странами, входящими в Совет экономической взаимопомощи (СЭВ), в частности с Институтом физиологии Чехословакии, Университетом Земмельвейса (ВНР), Институтом питания АН ГДР, Объединением госпиталей Красного Креста КНДР. Важным этапом такого сотрудничества явилось Совещание министров здравоохранения социалистических стран в 1967 г., на котором обсуждался план работ по совершенствованию обслуживания пожилых людей (Безруков и др., 1998). По решению Совещания был создан Координационный комитет социалистических стран Европы по исследованиям в области геронтологии, который разрабатывал планы комплексных исследований. Работы проводились по 9 комплексным темам, включающим

изучение биологического возраста населения, роли социальных факторов в старении, особенностей физиологии и патогенеза болезней у людей пожилого и старческого возраста, медико-социального обслуживания пожилых.

Распад Советского Союза привел к прекращению существования Всесоюзного общества геронтологов и гериатров. В этих условиях в бывших республиках СССР пришлось практически заново вести работу по организационному объединению геронтологов и гериатров. В дальнейшем развитии российской геронтологии значительную роль играло и играет международное сотрудничество. Такое сотрудничество позволяет использовать в России зарубежный опыт для совершенствования структуры объединений геронтологов в различных областях, прогресса в научных исследованиях, подготовке кадров, стандартизации лечебных подходов в гериатрии, оказании медико-социальной помощи. В то же время достижения российской геронтологии могут быть использованы за рубежом.

22.3. ОРГАНИЗАЦИОННОЕ И ИНФОРМАЦИОННОЕ МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В ГЕРОНТОЛОГИИ

Я, один из преступных прародителей
информационного взрыва,
вызвавший его на себя,
погибший от правды его и кривды.

Андрей Вознесенский

К настоящему времени в мире сложилась определенная организационная система международного сотрудничества в геронтологии. Как отмечалось выше, в ООН создан отдел по старению, а в ВОЗ — отдел по старению и здоровью (в 1995 г. он был преобразован в Программу ВОЗ по старению и жизненному процессу — WHO's Ageing and Life Course Programme). Кроме того, после совещания в 1973 г. Экспертного комитета ВОЗ по планированию и организации обслуживания пожилых была разработана Всемирная программа по здоровью пожилых (Global Programme on Health of the Elderly), которая окончательно сформировалась в 1980 г. и ее результаты были представлены в докладе ВОЗ на Первой Всемирной ассамблее по старению.

В планировании и осуществлении мероприятий по проблемам старения участвуют и другие отделы этих организаций, а также другие межправительственные организации, в частности Международная организация труда (МОТ) и ЮНЕСКО. Они взаимодействуют в свою очередь с региональными межправительственными объединениями, с правительствами различных стран и их департаментами, в особенности с министерствами иностранных дел, здравоохранения, труда и социального развития. Свои действия по проблемам пожилых людей международные правительственные организации координируют с неправительственными, для чего при ООН создан Комитет неправительственных организаций по проблемам старения. Крупней-

шими международными неправительственными организациями по проблемам старения являются Международная федерация по проблемам старения (The International Federation on Ageing, IFA), организованная в 1950 г., Международная психогериатрическая ассоциация (The International Psychogeriatric Association, IPA, 1973), Международная ассоциация домов и служб для пожилых (The International Association of Homes and Services for the Ageing, IAHSA, 1994). В области фундаментальной геронтологии крупнейшей международной организацией является Международная ассоциация биомедицинской геронтологии (МАБГ — IABG), созданная в 1985 г.

В новом направлении клинической геронтологии — гериатрической онкологии все большую роль играет Международное общество гериатрической онкологии (International Society of Geriatric Oncology — SIOG). Эта ассоциация была официально организована в 2000 г. для взаимодействия между специалистами-онкологами институтов США и Италии. Целью Общества является поддержка научных исследований и практики лечения пожилых онкологических пациентов, а также установление контактов со специалистами в смежных областях.

Международный центр по продолжительности жизни (International Longevity Center — ILC) — это официальная неправительственная организация при ООН, представляющая собой международный исследовательский и образовательный консорциум с центрами в США, Японии, Великобритании, Франции и Доминиканской Республике. Содействует междисциплинарным усилиям в области проведения исследований и обучения по проблемам здоровья, работы и семьи.

Среди региональных объединений национальных геронтологических ассоциаций следует отметить Европейский союз гериатрических обществ. В основе его образования лежала идея объединить гериатрические общества и ассоциации, деятельность которых была связана с оказанием медицинской помощи лицам пожилого возраста, прежде всего в странах, входящих в Европейский союз. Начало процессу объединения было положено в 1997 г., когда в Европейском союзе медицинских обществ (UEMS) образовалась Секция гериатрической медицины. В 1999 г. в Париже впервые собралось организационное совещание Европейского союза гериатрических обществ (EUGMS), на котором обсуждались цели и задачи Союза. В настоящее время Союз гериатрических обществ объединяет свыше 12 000 гериатров. Цели Союза включают содействие развитию гериатрии как независимой специальности, поддержку образовательных программ и научных исследований в этой области, внедрение стандартов лечения пожилых больных и методов профилактики.

Наряду с этими ассоциациями, охватывающими различные континенты мира, существуют и другие международные организации по проблемам старения, объединяющие несколько стран или действующие в отдельных регионах. В состав международных объединений входят ассоциации не только медицинских работников, но и специалистов в других областях — социологов, демографов, экономистов, юристов, политиков, занятых решением

проблем пожилых людей, добровольцев, оказывающих помощь пожилым, а также ассоциации, созданные самими пожилыми людьми для решения собственных проблем. Большую роль в международном сотрудничестве играют и крупные национальные объединения, например Американская ассоциация пенсионеров (American Association of Retired Persons — AARP), имеющая свое представительство в Европе. Эта ассоциация, основанная в 1958 г. и насчитывающая более 20 млн членов, является крупнейшей национальной организацией по защите прав пожилых людей. По инициативе ВОЗ, AARP и Швейцарской программы по исследованию старения в 1996 г. была создана базирующаяся в Женеве сеть международных правительственных и неправительственных организаций по проблемам старения GINA (Geneva International Network on Ageing). Она объединяет десятки международных организаций, включая, помимо чисто геронтологических объединений, Международную федерацию социальных работников, Красный Крест, МОТ.

В организационные задачи МАГГ наряду с включением в ее состав новых членов входит обеспечение общения и взаимодействия между национальными объединениями геронтологов. С этой целью МАГГ принимает участие в организации международных форумов как на уровне МАГГ, так и на уровне региональных отделений МАГГ и их секций. Заслуги МАГГ в содействии организации национальных геронтологических объединений и включении их в общую систему МАГГ трудно переоценить. Особенно это касается стран Центральной и Восточной Европы, где после краха коммунистической системы и перехода к рыночной экономике положение пожилых людей ухудшилось и государственная работа по геронтологии и гериатрии резко ослабла.

Руководство Европейского регионального отделения (ЕРО) МАГГ проявляет большой интерес к исследованиям российских геронтологов и готово способствовать их сотрудничеству с геронтологами Европейского региона. В 1996 г. Геронтологическое общество РАН получило представительство в ЕРО МАГГ, а в 1997 г. на 17-м Всемирном геронтологическом конгрессе в Аделаиде официально принято членом МАГГ и его Европейского отделения. Следует отметить, что одновременно с Геронтологическим обществом РАН, в состав МАГГ были приняты также Грузинское общество геронтологов, научное медицинское общество геронтологов и гериатров Украины. В состав МАГГ входят также национальные общества геронтологов из бывших стран СЭВ и социалистического лагеря: Болгарии, Румынии, Венгрии, Чехии, Словакии, Польши, Китайской Народной Республики. На заседании Совета МАГ в Вене (Австрия) в сентябре 2004 г. в МАГГ было принято Общество геронтологов и гериатров Эстонии. Это создает дополнительные основы для восстановления сотрудничества между геронтологами бывших республик СССР и стран бывшего социалистического лагеря, теперь уже в рамках МАГГ. Прием Геронтологического общества РАН в МАГГ повысил авторитет отечественной геронтологии и способствовал более активному участию российских геронтологов в международном сотрудничестве.

Одной из важнейших задач Геронтологического общества РАН является содействие установлению контактов с зарубежными и международными ассоциациями и обществами геронтологов, а также с отдельными крупными специалистами. Члены Общества посещают зарубежные научные центры, в том числе ведущие центры Европы, США и Японии, выступают с лекциями, сообщают об отечественных научных достижениях. Общество активно участвует в международных организациях, международных конференциях и школах, международных программах и проектах, приглашении ведущих зарубежных ученых.

Геронтологическое общество РАН поддерживает также связи с Международной ассоциацией биомедицинской геронтологии, Геронтологическим обществом США, Национальным институтом старения США в Бетезде и его Исследовательским центром в Балтиморе, Американской федерацией исследований старения (AFAR), Американской академией медицины против старения, Международной ассоциацией домов и служб для пожилых, Украинским обществом геронтологов и гериатров, Румынской ассоциацией геронтологов и гериатров, Грузинским обществом геронтологов. Восстанавливаются и укрепляются тесные научные связи геронтологов бывшего Советского Союза, в частности геронтологов России с Институтом геронтологии АМН Украины (Киев), Геронтологическим центром Литвы (Вильнюс). В столице Республики Беларусь в феврале 2000 г. создано Минское отделение Геронтологического общества РАН.

Международное сотрудничество в области информации является необходимым условием развития геронтологических исследований и политики по решению проблем пожилых. Важной базой такого сотрудничества является создание единого информационного поля. МАГГ, ЕРО МАГГ, другие международные геронтологические объединения и национальные геронтологические ассоциации издают периодические издания по геронтологии, которые можно разделить на две группы:

1) информационные бюллетени, дающие оперативную информацию о различных событиях, представляющих интерес для специалистов;

2) научные и научно-популярные журналы.

Так, для оперативного обмена информацией о работе МАГГ, его региональных отделений и национальных ассоциаций организован выпуск международных информационных бюллетеней, в том числе «Newsletter of International Association of Gerontology and Geriatrics», «News of European Region of the International Association of Gerontology and Geriatrics», «Newsletter of the International Association of Gerontology Asia/Oceania Region». Подобные информационные бюллетени, как уже отмечено выше, публикуют и другие международные и национальные ассоциации и учреждения. Например, Программа по старению ООН выпускает в электронном виде информационный бюллетень «Global Action on Aging» (эл. адрес: globalaging@globalaging.org), в Австралии Национальный институт исследований старения (National Ageing Research Institute) публикует вестник «Ageing Well» (веб-сайт: www.nari.unimelb.edu.au).

В Россию поступает большое количество зарубежных изданий, которые, однако, доступны не всем специалистам. Поэтому большое значение имеет издаваемый Геронтологическим обществом РАН с 1996 г. и повсеместно распространяемый информационный бюллетень «Вестник Геронтологического общества РАН» (к 1 сентября 2008 г. вышли в свет 118 номеров «Вестника»), в котором регулярно публикуются материалы, касающиеся международного сотрудничества, в частности отчеты о международных форумах по геронтологии, отчеты о визитах зарубежных гостей, информация о новых книгах, оглавления некоторых ведущих геронтологических журналов. К организованным в России Второму Европейскому съезду по биogerонтологии в Санкт-Петербурге (2000), 6-му Европейскому конгрессу по клинической геронтологии в Москве (2002) и 6-му Европейскому конгрессу МАГГ в Санкт-Петербурге (2007) были выпущены номера «Вестника» на английском языке.

Из других сборников, содержащих интересные зарубежные материалы, следует отметить информационный бюллетень Центра демографии и экологии человека Института народнохозяйственного прогнозирования РАН «Население и общество», издаваемый при поддержке «Бюллетеня Национального института демографических исследований Франции». В Бюллетене публикуется ценная информация по динамике продолжительности жизни в России и других постсоветских странах, а также некоторые материалы по государственной политике, касающейся проблем пожилых людей.

Традиционным направлением в области обмена научной информацией является выпуск международных научных журналов. Так, под эгидой МАГГ с 80-х гг. XX века издаются журналы «Gerontology» и «Experimental Gerontology», ЕРО МАГГ — «Aging. Clinical and Experimental Research». Научные журналы издают и национальные геронтологические общества, например, в США — «Journal of Gerontology», в Великобритании — «Mechanisms of Ageing and Development» и «Age and Ageing», в России — «Успехи геронтологии» (издается Геронтологическим обществом РАН с 1997 г.).

Что касается издаваемых в России научных журналов, в которых публикуются статьи зарубежных специалистов, то в первую очередь надо отметить «Успехи геронтологии», с 2001 г. индексируемый в MEDLINE / Index Medicus. В редакционный совет журнала вошли крупные зарубежные геронтологи В. В. Безруков (Украина), Н. Н. Кипшидзе (Грузия), R. J. Reiter, G. S. Roth, J. Vijg и R. Weindruch (США), С. Francheschi и М. Passeri (Италия), Т. В. L. Kirkwood и Т. von Zglinicki (Великобритания), D. L. Knook (Нидерланды), Н. Niedermuller (Австрия). За период 1997—2007 гг. вышло более 20 томов журнала. В журнале публикуются статьи по истории геронтологии, демографии, экспериментальной и теоретической геронтологии, фундаментальным аспектам клинической геронтологии, профилактике преждевременного старения, медико-социальной помощи пожилым, международному сотрудничеству, подготовке кадров. Всего за 10 лет было опубликовано около 100 статей, написанных зарубежными авторами из 30 стран.

В опубликованной в вып. 7 «Успехов геронтологии» (2001) Программе ООН по исследованиям старения в XXI веке приняли участие авторы из 14 стран: Австралии, Великобритании, Канады, КНР, Индии, Нигерии, Норвегии, России, Сингапура, США, Украины, Франции, Швейцарии и Японии. В вып. 18 (2006) журнала опубликована Программа ООН по исследованиям старения для Европейского региона, в подготовке которой участвовали представители Великобритании, Нидерландов, Израиля, Испании, Канады, Мальты, России, Украины, Чехии, Сербии, США и Швейцарии (Andrews et al., 2006).

В редакционный совет журнала «Клиническая геронтология» входит известный американский геронтолог Х. Дж. Коэн. В журнале регулярно публикуются материалы по международному сотрудничеству. Журнал организует ежегодные, проходящие в Москве и приуроченные к Международному дню пожилого человека 1 октября, Международные научно-практические конференции «Пожилой больной. Качество жизни», материалы которых публикуются в журнале. В нем публикуются также статьи зарубежных экспертов. Журнал организовал веб-сайт в системе Интернета по геронтологии и гериатрии: <http://zdrav/03/ru>.

В состав редакционного совета журнала «Старшее поколение», издаваемого в Самаре, наряду с российскими специалистами, входят В. В. Безруков (Украина), К. Маркуардт (Франция), Б. Мольштедт (Швеция).

Следует отметить, что российские геронтологи являются членами редколлегий и редакционных советов ведущих геронтологических международных журналов, например «Mechanisms of Ageing and Development», «Aging, Clinical and Experimental Research», «Biogerontology», «Experimental Gerontology» и других. Учитывая интерес зарубежных геронтологов к состоянию геронтологической науки в России, по просьбе редакций «Aging, Clinical and Experimental Research» и «Experimental Gerontology» в этих журналах были опубликованы статьи, касающиеся данной проблемы (Anisimov, Lazebnik, 2000; Anisimov, 2001). В опубликованной в США монографии «Global Health and Global Aging» (2007) вышла работа В. Х. Хавинсона и О. Н. Михайловой, посвященная старению в России (Khavinson, Mikhailova, 2007).

Наряду с периодическими изданиями важную информацию о международном сотрудничестве в геронтологии содержат монографии и сборники различных организаций и учреждений, прежде всего ООН и ВОЗ, проспекты учреждений, материалы международных форумов.

Новым шагом в распространении информации является использование электронных средств. В Интернете представлены данные о работе МАГГ и других международных организаций по проблемам пожилых, создан Интернет-сайт Геронтологического общества РАН (<http://www.gerontology.spb.ru>). Планируется учреждение универсального корпоративного Интернет-сайта по геронтологии для переписки, объявлений, видеоконференций. Сеть Интернет используется для проведения международных видеоконференций по проблемам старения. Хорошим примером ра-

боты в этом направлении явилась организация Администрацией национальной авионавтики и космоса США (NASA) в октябре 2000 г. видеоконференции по проблемам старения, в которой участвовали специалисты из США, России и Франции. Конференция была посвящена организации помощи пожилым в США и достижениям геронтологии в России, в частности работе ГО РАН и работам по пептидным биорегуляторам в СПбИБГ СЗО РАМН.

Создаются электронные базы данных по различным отраслям геронтологии. Так, в России в Институте социальной геронтологии создается федеральный банк данных по социальной геронтологии, включающий и материалы международных организаций и форумов. ЕРО МАГГ приняло решение о создании базы данных о работе членов ЕРО. Американская Ассоциация пенсионеров (AARP) с участием программ ООН по старению и по старению и политике создала в Интернете международную базу данных по старению AgeSource Worldwide со свободным доступом (http://research.aarp.org/genetral/agesource_home.html). Эта база основана на более чем 200 информационных источниках 24 стран мира, в основном Европы и США. Необходимо отметить также базу данных <http://sageke.sciencemag.org> (Science of Ageing, knowledge, environment). Обширную информацию о ресурсах Интернета по вопросам геронтологии и социальной работы с пожилыми людьми в США, собрали сотрудники Тульского государственного педагогического университета (Фокин, Фокин, 2004).

Проведение организационных и других мероприятий, в том числе в области международного сотрудничества, требует финансовой поддержки. Необходимым компонентом работы в этом направлении является укрепление отношений МАГГ, других международных организаций, национальных ассоциаций и отдельных центров с финансовыми спонсорами. Одним из главных международных спонсоров является Фонд Новартис по геронтологии. Этот фонд осуществляет не только поддержку различных мероприятий, но и присуждает премии ученым, вносящим важный вклад в развитие геронтологии.

За рубежом финансовую поддержку программам по геронтологии осуществляет система донорских государственных, общественных организаций и частных фондов, среди которых известны, например, Фонд Сороса, Фонд Рокфеллеров, Фонд Мак-Артуров, Фонды промышленных корпораций Apple и Херох. Следует отметить также Американскую федерацию исследований старения (AFAR — American Federation for Aging Research), основанную в 1980 г., задачей которой является сбор и распределение средств на поддержку научных исследований и подготовку кадров геронтологов. Часть этих донорских организаций финансирует отдельные программы по геронтологии и в России в основном через систему грантов.

В 2006 г. в Интернете на нескольких сайтах (<http://cureaging.com>; <http://ieet.org/index.hp/EET/more/scientistsantiaging/>; <http://www.longevity-science.blogspot.com> и др.) опубликовано открытое письмо, подписанное 54 известными учеными-геронтологами. Ниже приводится перевод этого

письма на русский язык (опубликован в «Вестнике Геронтологического общества РАН». 2006. № 12 (97). С. 1).

Всем, кого это касается,

На моделях многих сильно отличающихся друг от друга видов лабораторных животных (нематоды, дрозофилы, мыши и т. п.) удается достигнуть замедления старения и продления активной жизни. Поэтому, исходя из общности фундаментальных механизмов старения, есть основания полагать возможным замедление старения у людей.

Расширение наших знаний о старении позволит лучше противостоять таким истощающим организм патологиям, связанным со старением, как рак, сердечно-сосудистые заболевания, диабет II типа и болезнь Альцгеймера. Терапия, основанная на знании фундаментальных механизмов старения, будет способствовать лучшему противодействию этим возрастным патологиям.

Именно поэтому наше письмо является призывом к увеличению финансирования этой области, что крайне необходимо для интенсификации как исследований фундаментальных механизмов старения, так и поиска способов его замедления. Все это может привести к намного большему дивидендам, чем в случае, если бы эти же средства и усилия вкладывались в непосредственное противостояние возрастным патологиям. Поскольку механизмы старения становятся все более и более понятными, могут быть разработаны эффективные средства вмешательства в этот процесс. Это позволит значительному количеству людей продлить здоровую и продуктивную жизнь.

Искренне ваши,

Владимир Н. Анисимов (Россия), Bruce N. Ames (USA), Robert Arking (USA), Steven N. Austad (USA), Nir Barzilai (USA), Brian F.C. Clark (Denmark), L. Stephen Cole (USA), T. Michael Cooper (USA), Antonei B. Csoka (USA), Richard G. Cutler (USA), Aubrey D. N. J. de Grey (UK), João Pedro de Magalhães (USA), Joseph M. Erwin (USA), Leonid A. Gavrilov (USA), Natalia S. Gavrilova (USA), David Gems (UK), David Gershon (Israel), S. Mitchell Harman (USA), Christopher B. Heward (USA), Matt Kaeberlein (USA), Александр В. Халевкин (Россия), Marios Kyriazis (UK), Don A. Kleinsek (USA), Peter M. Lansdorp (Canada), Marc S. Lewis (USA), Valter Longo (USA), Alvaro Macieira-Coelho (France), George M. Martin (USA), Brian J. Morris (Australia), S. Jay Olshansky (USA), Suresh Rattan (Denmark), Robert J. Shmookler Reis (USA), Karl T. Riabowol (Canada), Arlan G. Richardson (USA), Michael R. Rose (USA), Stanley Shostak (USA), Rafal Smigrodzki (USA), Michail D. West (USA), Jan Vijg (USA), Thomas von Zglinicki (UK).

21.4. МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ

Мы сами сажали познания яблони,
кошунственные неомичурины.
Нам хотелось правды от бога и дьявола!
Неужели мы обмишурились?

Андрей Вознесенский

Международное сотрудничество важно как для обмена результатами научных исследований и их обсуждения, так и для определения перспективных научных направлений и проведения совместных исследований. Наилучшим путем представления и обсуждения результатов научных исследований является проведение международных форумов — съездов, симпо-

зиумов, конференций. Они организуются МАГГ, ее региональными отделениями и секциями, а также другими международными организациями при поддержке национальных ассоциаций. Отечественные геронтологи принимают в них активное участие. На многих форумах они руководят секционными заседаниями, что является отражением достижений отечественной геронтологии в отдельных областях.

Наиболее крупными являются всемирные конгрессы по геронтологии, на которых обсуждаются результаты исследований во всех областях науки. Российская геронтология впервые весомо была представлена на XVI конгрессе Международной ассоциации геронтологии в Аделаиде (Австралия) в 1997 г. В нем участвовало более 2000 делегатов из 65 стран, в том числе, России и Украины. Из 1965 докладов российскими геронтологами были представлены 34 доклада. Участники конгресса приняли «Аделаидскую декларацию по проблемам старения», в которой намечены основные цели исследований, подготовки кадров и политики в области старения.

Крупнейшим явился XVII конгресс МАГГ в Ванкувере (1—6 июля 2001 г.), собравший более 4000 участников из 75 стран мира. Было проведено 220 симпозиумов, 31 видеопрезентация, 24 круглых стола. В целом было представлено 63 доклада отечественных ученых из 25 учреждений разных городов России. Лозунг конгресса «Глобальное старение: совместные усилия в изменяющемся мире» был направлен на то, чтобы привлечь участников к разработке инновационных стратегий, способствующих междисциплинарному и международному сотрудничеству в геронтологии. Международному сотрудничеству и международным проектам были посвящены десятки сообщений и несколько сессий. Было представлено много сообщений об истории и активности МАГГ и национальных ассоциаций геронтологов (в том числе национальных обществ России, Украины, Болгарии, Чехии, Франции, Великобритании, Финляндии).

С 1 по 4 апреля 2002 г. в Валенсии под эгидой МАГ проходил Всемирный геронтологический форум, в котором приняли участие около 500 делегатов из 63 стран мира. Целью форума явилось обсуждение и принятие «Программы по исследованиям старения в XXI веке», подготовленной совместными усилиями МАГ и Программы ООН по старению.

В Барселоне (Испания) со 2 по 5 июля 2003 г. проходил V Европейский геронтологический конгресс и совмещенные с ним очередные съезды Испанского и Каталонского обществ гериатрии и геронтологии. В общей сложности в конгрессах приняло участие более 2200 делегатов из 57 стран. Всего российскими геронтологами было сделано 18 докладов. Менее удачным и представительным оказался 18-й конгресс МАГГ, проходивший в Рио-де-Жанейро (Бразилия) в 2005 г.

Одним из первых международных форумов геронтологов в постперестроечной России явился Международный симпозиум «Геронтологические аспекты пептидной регуляции функции организма», организованный под эгидой Российской академии наук Институтом биорегуляции и геронтологии и ряда других учреждений и проходивший в Санкт-Петербурге

25—27 ноября 1996 г. В работе симпозиума приняли участие ученые из России, Украины, Франции, Италии, Швейцарии и США.

Учитывая вклад российских ученых в развитие геронтологии, по предложению МАГГ несколько крупных международных форумов были проведены в России: 2-й Европейский конгресс по биogerонтологии (Санкт-Петербург, 2000), VI Европейский конгресс по клинической геронтологии (Москва, 2002), конгресс «Окружающая среда и старение» (Санкт-Петербург, 2004), VI Европейский конгресс МАГГ (Санкт-Петербург, 2007).

Среди других международных конференций, проходящих в России, следует сказать о международных семинарах по вопросам пожилых «Самарские лекции», организуемых НИИ «Международный центр по проблемам пожилых» и Самарским государственным медицинским университетом, и ежегодно проходящих в Москве международных научно-практических конференциях «Пожилкой больноу. Качество жизни».

7—9 июня 2004 г. в Санкт-Петербурге состоялась крупная Международная конференция «Моделу долговечности, старения и деградации в теории надежности, здравоохранении, медицине и биологии», организованная Санкт-Петербургским государственным политехническим университетом и Университетом Бордо-2 (Франция) при поддержке Регионального европейского бюро ЮНЕСКО по науке. В конференции приняли участие ученые из России, Франции, Германии, США, Израиля и других стран, представлявшие не только математику, медицину и биологию, но и геронтологию, демографию, теорию управления. Широкий спектр представленных дисциплин объясняется универсальностью проблемы надежности, разнообразием используемых методов и моделей. В результате были установлены более тесные контакты между учеными, работающими в разных странах по различной тематике, связанной со старением и надежностью.

Прогрессивным шагом в координации научных исследований на европейском уровне явилось формирование международных целевых рабочих групп по важнейшим направлениям геронтологии и гериатрии. Под эгидой ЕРО МАГГ уже созданы такие группы по биологическим и социальным исследованиям среди самых пожилых; сердечно-сосудистым заболеваниям; гериатрической оценке и т. д. В задачи этих групп входит создание баз данных о работах в избранном направлении; содействие контактам между исследователями; разработка рекомендаций по работам в приоритетных направлениях в данной области исследования.

Пожалуй, одной из важнейших задач рабочих групп является подготовка стандартов для проведения исследовательской и медико-социальной работы с пожилыми людьми. Это полностью соответствует основной цели МАГГ — достижению наивысших стандартов в каждой области геронтологии и гериатрии (Эндрюс, 2001). Решению этих и других актуальных вопросов, необходимых для международной координации и прогресса научных исследований, могли бы способствовать тематические совещания экспертов под эгидой международных организаций. Примером в этом направлении, хотя и из другой области, является Международное агентство по изучению

рака (IARC), регулярно проводящее такие встречи и публикующее их материалы специальными сериями, например IARC Scientific Publications.

Плодотворным направлением международного сотрудничества является и разработка международных научных проектов, например инициированных Европейской комиссией проектов EUROAGE и EUROGERON — общеевропейских исследований состояния здоровья и качества жизни пожилых людей в различных странах. Большое внимание уделяется и изучению людей старческого возраста (Михайлова и др., 2005).

Одним из крупных международных проектов является программа BO3 ELSA (European Longitudinal Study on Ageing). Эта программа, начавшаяся в 1978 г., имела целью получение информации об условиях жизни, состоянии здоровья и потребности в услугах пожилого населения различных стран. Полученные при проведении исследований данные были использованы для планирования медико-социальной помощи пожилым во многих европейских странах (Пиетиля и др., 2002). Широкое распространение получили транснациональные, межпоколенные и межкультурные проекты, например проект OASIS (Old Age and Autonomy: the Role of Service Systems and Intergenerational Family Solidarity) по изучению качества жизни и положения в семье пожилых людей в пяти странах: Норвегии, Испании, Великобритании, Израиле и Германии (Tesh-Romer et al., 2002).

Перспективным представляется Международный проект по исследованию старения среди сельского населения. Этот проект был инициирован Университетом Западной Вирджинии (США) в сотрудничестве с ВОЗ и Программой по старению (International Rural Ageing Project..., 1999). Заслуживает внимания также Международный проект по старению в крупных городах (World Cities Project): Нью-Йорке, Лондоне, Париже и Токио (Rodwin et al., 2002).

Среди международных проектов по изучению факторов окружающей среды следует отметить Европейское многоцентровое исследование SENECA (Survey of Nutrition and the Elderly, a Concerted Action), проводимое в 12 странах для изучения влияния особенностей питания на выживаемость и смертность пожилых людей.

Другая форма международного сотрудничества — многоцентровые исследования эффективности действия препаратов для профилактики и лечения заболеваний пожилых, например проспективное рандомизированное исследование PROGRESS по оценке применения некоторых препаратов для профилактики инсультов.

Весьма перспективен проект GEHA («Genetics of Healthy Aging»), выполняемый в рамках 6-й Рамочной программы Европейской комиссии, в котором участвуют 25 стран. Уже собраны данные о более чем 1800 парах сиблингов старше 90 лет. К сожалению, Россия не смогла принять участие в этом грандиозном проекте, поскольку во многих случаях отсутствуют надежные документы, подтверждающие точную дату рождения.

В рамках 6-й Рамочной программы Европейского экономического сообщества (Приоритет 1 «Науки о жизни, геномика и биотехнология для здо-

ровья») реализован проект «От клеточного старения и клеточной гибели к раку и старению» и проведена крупная международная конференция, которая состоялась в октябре 2007 г. в Варшаве (Польша). Организаторами проекта были Институт экспериментальной биологии им. М. Ненцкого Польской академии наук, Университет Тюбингена (Германия) и НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Росздрава (Санкт-Петербург). Главной целью конференции было улучшение понимания роли исследований старения среди исследователей рака и стимуляция кооперации, направленной на выявление молекулярных мишеней и улучшение профилактики рака и лечения в стареющей популяции. Обсуждались такие вопросы, как повреждение ДНК, теломеры и теломераза при раке и старении, влияние тканевого окружения на образование опухолей, воздействие стареющей иммунной системы на противораковый иммунный надзор и иммунотерапия, связь между стволовыми клетками, раком и старением, связь между опухолевой супрессией и клеточным старением, клеточное старение как новая мишень в лечении рака.

Принимают участие в международном сотрудничестве и российские исследователи. Так, на основе упомянутой выше программы ELSA был разработан совместный проект IPSE (Improving the Planning of Medical and Social Services within Elder Care in St. Petersburg), который финансировался Европейской комиссией Tacis Bistro Facility. Партнерами проекта являлись Администрация Санкт-Петербурга и Фонд Кунтокаллио (Финляндия). В процессе исследования на основе использования анкеты, разработанной ранее по программе ELSA, проводился опрос состояния здоровья и использования услуг пожилыми людьми Санкт-Петербурга, на основании которого был разработан план развития служб помощи пожилым людям (Пиетилиа и др., 2002).

Важное значение имеет международное сотрудничество в обсуждении приоритетных направлений научных исследований. Для координации исследований в приоритетных областях геронтологии в различных странах еще в 1979 г. был организован консорциум европейских правительственных организаций EURAGE.

Перспективные направления исследований определяются на международных форумах и совещаниях ведущих экспертов в области геронтологии. В результате таких совещаний, например, был разработан Международный план действий по старению, принятый на 1-й Всемирной ассамблее ООН по старению (Вена, 1982). В Рекомендации № 60 Плана действий отмечена важность фундаментальных и прикладных исследований в таких областях, как роль генетических факторов и факторов среды в процессе старения; влияние биологических, медицинских, культурных и социальных факторов на старение; влияние экономических и демографических факторов (включая миграцию) на социальное планирование и т. д. (Andrews et al., 2001).

Приоритетные направления работ по проблеме старения были сформулированы, в частности, и в так называемой «Аделаидской декларации по

старению», принятой на 16-м конгрессе МАГГ в Аделаиде (Эндрюс, 2001). На этом конгрессе по соглашению между МАГГ и Программой ООН по старению было принято решение о разработке Программы ООН по исследованию старения в XXI веке (Сидоренко, Эндрюс, 2000). С этой целью неоднократно встречались группы экспертов-геронтологов, включавших представителей России и Украины, которые разработали список приоритетных направлений исследований (Эндрюс, 1999, 2001). Основные направления подготовленной Программы ООН по политике в отношении старения в XXI столетии: здоровое старение, биомедицинские исследования, физические и психические функции при старении, системы ухода за пожилыми, качество жизни, участие в социальной жизни и интеграцию, процесс принятия решений и их оценку, изменение структуры и функции семьи, роль групп общения и общества в целом, экономическую безопасность, макросоциальные изменения и их развитие (Сидоренко, Эндрюс, 2000; Sidorenko et al., 2007).

К приоритетным направлениям отнесены следующие исследования: изучение механизмов, лежащих в основе старения как такового, а также заболеваний, связанных со старением, и заболеваний, которые им сопутствуют или являются вторичными; разработка стратегий профилактики и эффективного лечения разных болезней, свойственных престарелым (в частности, старейшим из старых) в разных географических и социальных условиях, при разных видах деятельности и т. д.; анализ этнических аспектов исследований старения и их эффективное проведение в жизнь; изучение хода развития основных болезней старения на протяжении всей жизни, их эпидемиологии и значения для постарения населения в различных условиях (например, в развитых и развивающихся странах); исследования биомедицинских, социальных и экономических последствий продления жизни.

Подготовленная исследовательская программа наряду с пересмотром Международного плана действий по старению (1982), была рассмотрена на организованной ООН в апреле 2002 г. в Мадриде (Испания) 2-й Всемирной ассамблее по старению для последующего утверждения на Генеральной ассамблее ООН. Ассамблее в Мадриде предшествовал форум МАГГ в Валенсии, на котором было сформулировано коллективное мнение индивидуальных членов МАГ по данной проблеме. Как отметила в своем заявлении Президент МАГ д-р Глория Гутман, на заседаниях экспертов — выдающихся ученых со всего мира были сформулированы шесть приоритетных областей исследования:

1. Изучение взаимосвязей между старением населения и социально-экономическим развитием общества.
2. Определение современных методов и возможностей поддержания физического благополучия в пожилом и старческом возрасте.
3. Исследование меняющейся структуры семьи, систем передачи опыта от поколения к поколению, новых моделей развития семьи и различных институтов общества.
4. Изучение детерминант здорового старения.

5. Исследование основных биологических механизмов и возрастных заболеваний.

6. Исследование качества жизни и феномена старения в различных культурных, социально-экономических и экологических контекстах.

21.5. МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ

О, пусть тревожно разум бродит
Над грудною поблеклых книг...

Андрей Белый

21.5.1. Подготовка кадров — один из основных приоритетов МАГГ

Подготовка специалистов по геронтологии и гериатрии является одной из приоритетных целей МАГГ как международного сообщества геронтологов. Главной задачей в данном направлении является стандартизация системы подготовки кадров. Прежде всего это касается гериатрии. Ее роль стала особенно очевидной в последние десятилетия, когда в результате изменения демографической ситуации процент пожилых людей в развитых странах возрос, что потребовало увеличения объема и уровня их медицинского обслуживания и выявило недостаток квалифицированных кадров. Этими вопросами занимаются международные правительственные и неправительственные организации, которые координируют национальные программы додипломной и последипломной подготовки, а также организуют международные курсы и школы усовершенствования специалистов. В результате масштаб обучения геронтологии на различных уровнях стал возрастать. Примером является ситуация в США. Если в 1957 г. преподавание геронтологии и гериатрии проводилось в 57 учреждениях, то к 1986 г. их число возросло до 1155. Для стимулирования обучения геронтологии и гериатрии в вузах в США в 1974 г. была создана Ассоциация по высшему образованию в геронтологии (Association for Gerontology in Higher Education — AGHE) (e-mail: aghetemp@aghe.org). В ее составе — более 300 колледжей, университетов и других организаций, вовлеченных в систему обучения геронтологии и гериатрии. С 1999 г. Ассоциация является Отделом по образованию Геронтологического общества Америки. Совместно с AARP, NIA и другими организациями она организует курсы обучения, дает гранты на обучение и премии.

Проблемы подготовки кадров обсуждаются практически на всех конгрессах геронтологов и гериатров. При этом подчеркивается важность международного сотрудничества для гармонизации учебных программ. Общая оценка состояния обучения гериатрии была проведена с помощью глобального опроса, проведенного Программой ВОЗ по старению и жизненному процессу

(ALC — Ageing and Life Course Programme) в сотрудничестве с Международной федерацией медицинских студенческих организаций (IFMSA — International Federation of Medical Student's Associations) (Keller et al., 2002). Это исследование получило название «TeGeMe study» (Teaching Geriatrics in Medical Education Study). В опросе участвовали студенческие ассоциации многих стран, в том числе европейских. Изучалось состояние подготовки гериатров в 72 странах, в том числе в России, Украине, Грузии, Эстонии, Латвии, Чехии, Словакии, Польше, бывших республиках Югославии, Великобритании, Австрии, Финляндии и т. д. Оказалось, что уровень подготовки кадров коррелирует с уровнем национального дохода. В странах с высоким жизненным уровнем преподают гериатрическую медицину в 81 % медицинских учебных заведений, тогда как в странах с переходной экономикой — только в 57 % медицинских заведений. Последипломное гериатрическое образование организовано соответственно в 38 и 7.5 % учебных заведений (Keller et al., 2002).

21.5.2. Подготовка специалистов в Европе

Программы подготовки гериатров в различных странах варьируют. В частности, ситуация по данной проблеме в Европе далека от идеальной (Михайлова, 2000; Михайлова и др., 2005). Гериатрия в качестве врачебной специальности официально утверждена лишь в 9 странах Западной Европы. Системы университетского обучения геронтологии и гериатрии и последипломной подготовки врачей-гериатров весьма существенно различаются в разных странах Европейского региона. В качестве самостоятельной дисциплины в официальные университетские курсы гериатрия включена в 11 зарубежных европейских странах.

В июне 1998 г. в Испании, в монастыре Юсте, при поддержке Европейской академии фонда Юсте и Университета Саламанки эксперты из разных стран обсудили проблему подготовки кадров гериатров в Европе и приняли так называемую «Декларацию Юсте». В ней предложена единая программа обучения, выдачи дипломов и объединения специалистов в рамках Европейского союза медицинских специалистов (UEMS), при котором в 1997 г. была образована секция гериатрической медицины.

Обсуждался и вопрос получения дипломов и лицензий по гериатрии. Дипломы по гериатрии вручаются в различных странах, включая те, в которых гериатрия является официально признанной специальностью, например в Великобритании и Испании. Дипломы подтверждают знания в конкретной области гериатрии, как, например, забота о пожилых, находящихся на попечении в государственных учреждениях. Однако такие дипломы не дают официального статуса специалиста. Примером является французский диплом, выдаваемый по завершении 3 лет обучения, который заинтересовал значительное число врачей, в особенности в Испании.

В результате обсуждения эксперты пришли к заключению о том, что всем студентам-медикам необходимо получить образование по основам и

практике гериатрической медицины. Главной задачей является обеспечение каждого выпускника основными знаниями гериатрии, которые помогут как в будущей терапевтической, так и в хирургической практике. Основная программа обучения должна включать: основы геронтологии и основы старения; демографию и эпидемиологию стареющих обществ. Включается также курс по реабилитации (холистическая диагностика; дисфункции, инвалидность и другие нарушения; межпредметная реабилитация; размещение и поддержка пациентов) и курс по возрастным заболеваниям (в том числе по «четырем гигантам гериатрии» — неподвижности, недержанию, неустойчивости, снижению умственной деятельности). Минимальный курс должен включать по крайней мере один месяц обучения теории и клинической практике. Рекомендуется внедрять интерактивное обучение с использованием Интернета.

Последипломное обучение гериатрической медицине является промежуточной стадией между обучением студентов и дальнейшим образованием для дипломированных специалистов. По мнению экспертов, базовая программа последипломного обучения должна включать теоретические и практические аспекты. Теоретический курс рассчитан на 400 ч и включает вопросы фундаментальной геронтологии (биомедицинской геронтологии), клинической геронтологии (анализ особенностей заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста и их лечения, реабилитации и профилактики), социальной геронтологии (организация медико-социального обслуживания, законодательство, этика и т. д.). Практическая программа, рассчитанная на 4 года, включает клиническую практику в ортопедии, гериатрии, реабилитации, оценке больных, работе в дневном стационаре и поликлинике, а также в психиатрии и уходе за хроническими больными. Предполагается, что и последипломное образование по другим медицинским дисциплинам будет включать отдельные курсы по медицине старения.

Важную роль в становлении гериатрии в Европе призваны сыграть Европейский союз медицинских специалистов (UEMS — European Union of Medical Specialists) и Совещательный комитет по вопросам медицинского образования (ACMT — Advisory Committee on Medical Training). UEMS представляет собой негосударственную наднациональную организацию, объединяющую посредством соответствующих национальных обществ специалистов из различных стран, входящих в ЕС. Одной из главных целей UEMS является учреждение Европейской комиссии по каждой специальности. ACMT представляет собой официальный орган при Европейском сообществе. Каждую страну, входящую в ЕС, в этом Совещательном комитете представляют по 3 эксперта, выбранные ЕС по предложению соответствующих университетов, органов здравоохранения и научных ассоциаций.

Опыт работы по унификации системы непрерывной (до- и постдипломной) подготовки врачей-гериатров обсуждался в 1998 г. на 2-м Совещании президентов национальных обществ геронтологов и гериатров Европы в Парме, а также на состоявшемся в 2001 г. в Париже I Конгрессе Европейского союза гериатрических обществ (EUGMS).

Что касается подготовки социальных работников, то в этой области примером являются США (Социальная работа..., 2002). Там социальные работники — это профессионалы, закончившие курс аккредитованных колледжей или университетов. Аккредитационный орган — Совет по подготовке социальных работников (Council for Social Work Education, CSWE) — определяет минимальный набор стандартов образования. Кроме того, каждый штат осуществляет лицензирование социальных работников. В целом в США существуют три уровня подготовки социальных работников: начальный уровень, магистратура и докторантура. Целью начального уровня социальной работы является подготовка студентов к профессиональной практике на общем уровне (программа бакалавра). Начинающие изучают в течение 2 лет гуманитарные науки, а затем углубленно изучают социальную работу и проводят не менее 400 часов на практике. На уровне магистратуры (2 года) студентов готовят к практической специализации. Первый курс посвящен основам социальной работы и практике, второй курс — углубленному изучению отдельных дисциплин и соответствующей практике. Учеба в докторантуре по социальной работе подготавливает молодых специалистов к исследовательской работе и преподаванию. В середине 1990-х годов Фонд Джона А. Хартворда, занимающийся финансовой поддержкой программ здравоохранения и ухода за пожилыми в США, выступил с инициативой «Укрепление социальной работы в сфере гериатрии». Эта инициатива имеет целью расширить учебные программы для социальных работников в Америке. Для выполнения этих задач Фонд предоставил средства CSWE, Геронтологическому обществу Америки (GSA) и Нью-Йоркской медицинской академии. По официальным данным в 1999 г. в США имелось 376 аккредитованных программ на уровне бакалавриата, 106 программ — на уровне магистратуры. Более 31 тысячи студентов обучалось в магистратурах, около 2 тысяч человек — в 53 докторских программах.

21.5.3. Международные школы подготовки геронтологов

Наряду с национальными системами подготовки кадров созданы международные школы для усовершенствования специалистов в области геронтологии и гериатрии. Среди международных учреждений, занятых подготовкой кадров, прежде всего надо отметить Международный институт по проблемам старения (International Institute on Ageing — INIA) на Мальте. Этот институт был организован по предложению правительства Мальты и открыт в 1988 г. под эгидой ООН в соответствии с Венским Международным планом действий по старению и рекомендациями Экономического и социального совета ООН Генеральному секретарю ООН (резолюция 1987/41), в первую очередь для усиления работы по подготовке кадров геронтологов. За время работы институт организовал более 60 курсов последипломной подготовки и усовершенствования для более чем 1100 специалистов из 121 страны. В работе этих курсов участвовали и российские спе-

циалисты. Следует отметить, что такие курсы INIA организует не только на Мальте, но и в других странах.

В Европе подобную работу проводит также организованная в 1996 г. в Швейцарии Европейская академия медицины старения (ЕАМС), идея создания которой была предложена специалистами-геронтологами еще в 1992 г. (Михайлова, 2000). Эта инициатива была поддержана ВОЗ, МАГГ, Международным институтом старения ООН (Мальта) и Международной ассоциацией психогериатрии. Цель академии состояла в предложении интерактивной тренинговой программы для получения полных знаний, развития преподавательских навыков, формулирования научных идей и создания международной сети.

Программа курса была разработана международным научным комитетом. Двухгодичный курс последипломного образования ЕАМС состоит из 4 сессий продолжительностью одна неделя каждая. В программу включены следующие темы:

1. Инфекции, питание и иммунитет при старении: от молекулярной биологии до клинической практики.
2. Проблемы двигательной активности: оценка, научное обоснование и результаты реабилитации.
3. Старение мозга и связанные с этим нарушения: от научного обоснования до социальных аспектов.
4. Циркуляция и старение: фундаментальные аспекты, профилактика и лечение.

По каждой теме экспертами проводится ряд установочных лекций. В интерактивную программу вовлекаются ведущие ученые и клиницисты. Программой курса предусмотрено выступление слушателей с лекциями по центральным аспектам гериатрической медицины и представление результатов собственных исследований в виде стендовых сообщений. Около одной трети курса посвящено дискуссиям по основным клиническим проблемам с участием преподавателей и студентов. После завершения 4 сессий каждому участнику выдается сертификат, который подтверждает также членство в ЕАМС.

Международные школы по геронтологии проводятся и в других странах Европы. В последние годы с учетом достижений отечественных геронтологов ведущих ученых из России приглашают читать лекции на таких школах.

21.6. МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ПОЖИЛЫМ

21.6.1. Сотрудничество в организации гериатрической службы

В этой области необходим обмен опытом специалистов из разных стран и применение международных стандартов в профилактических мероприятиях и лечении пожилых людей. В нашей стране потребность в организации

медицинской помощи пожилым привела еще в 60—80-х годах к образованию гериатрических подразделений в некоторых стационарах и поликлиниках, однако стройную систему гериатрической службы в то время создать не удалось. Этот процесс начался лишь в конце 80-х—начале 90-х годов: в 1989 г. был основан первый в России областной Нижегородский геронтологический центр, а в 1994 г. — первый городской гериатрический центр в Санкт-Петербурге. Позже были организованы международные центры по проблемам пожилых в Самаре, Ульяновске и Ярославле.

Важным шагом вперед явилось создание согласно приказу Минздрава РСФСР № 19 от 1 февраля 1991 г. сети домов и отделений сестринского ухода и хосписов. Дальнейшему прогрессу способствовал приказ Минздрава РФ № 297 от 28.07.1999 «О совершенствовании организации медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возраста в Российской Федерации», в основу которого положен национальный и международный опыт (Лазебник, 2000). В этом приказе в номенклатуру медицинских учреждений впервые введены такие подразделения, как «гериатрический центр», «гериатрическая больница», «отделение медико-социальной помощи». Особо следует выделить отделения социально-медицинского обслуживания на дому, организованные с учетом мирового опыта и включающие услуги по уходу за терминальными больными (хоспис на дому), оказываемые врачами, социальными работниками, священнослужителями и добровольцами. Большую помощь пожилым оказывают социально-оздоровительные (социально-реабилитационные) центры.

Большое значение имеет стандартизация медицинской помощи пожилым, которая вводится в нашей стране в соответствии с международными требованиями в этой области (Воробьев, 1999).

Обмен опытом в области организации медицинской помощи пожилым происходит на разном уровне — от международных форумов до встреч на научно-практических конференциях и во время взаимных визитов зарубежных и российских специалистов.

Из крупных зарубежных международных форумов следует отметить прежде всего уже упомянутый I конгресс Европейского союза гериатрических обществ, на котором не только были представлены результаты лечения отдельных заболеваний у пожилых в соответствии с требованиями медицины, основанной на доказательствах, но и обсуждались стандарты медицинской помощи в гериатрии, в частности, при лечении сердечной недостаточности. При этом было отмечено, что международные стандарты адаптируются в каждой стране в соответствии с имеющимися ресурсами здравоохранения (Денисов и др., 2000). Актуальные вопросы сотрудничества в области медико-социальной помощи пожилым обсуждались на финско-российском семинаре, проходившем в Хельсинки (2002) под патронажем Национального центра изучения развития социального обеспечения и здравоохранения.

Проблемы постановки гериатрической службы обсуждались с участием зарубежных специалистов и в России, в частности на Международных

конференциях по проблемам пожилых в Самаре (1997—2004), ежегодных конференциях «Пожилкой больноу. Качество жизни» в Москве (1996—2004). Полезный обмен опытом произошел на российско-американской научно-практической конференции «Гериатрические аспекты семейной медицины (долговременная медицинская помощь», прошедшей в 1997 г. в Санкт-Петербурге и организованной Медицинской академией последипломного образования и Городским гериатрическим центром. В работе конференции приняли участие специалисты в области семейной медицины, гериатрии, сестринского ухода, а также подготовки кадров медицинских работников и менеджмента из Санкт-Петербурга и Центра медицинских исследований штата Айова — профессора Дж. Джогерст, Э. Свенсон, Дж. Оверолл и Дж. Вест (Пушкова, 2001). Выступавшие обсуждали структуру и методы оказания долговременной медико-социальной помощи, критерии диагностики медико-социальной зависимости. Принято решение о продолжении сотрудничества по вопросам гериатрии между специалистами Санкт-Петербурга и Университета штата Айова.

Из других состоявшихся в России конференций, на которых обсуждалась постановка гериатрической службы, можно назвать, в частности, российско-американский семинар «Проблемы и перспективы организации длительного ухода за пожилыми», проходивший в 1997 г. в Дубне, Международную конференцию по проблемам пожилых в Ярославле (1998) с участием представителей Совета Европы, а также состоявшийся в 1997 г. в Санкт-Петербурге российско-финский семинар «Уход за людьми пожилого возраста» и научно-практическую конференцию в Санкт-Петербурге (1998), посвященную болезни Альцгеймера, с участием специалистов Великобритании и Финляндии. После проведения последней было принято решение о создании Общества Альцгеймера в Санкт-Петербурге, и присутствовавшие на конференции зарубежные специалисты провели занятия по геронтопсихиатрии для сотрудников Городского гериатрического центра и гериатрических служб города. В рамках международного проекта SIDA «Медико-социальная помощь пожилым» (руководители проекта — представители администрации Санкт-Петербурга и Стокгольмского университета) в Санкт-Петербурге проведены семинары для сотрудников Городского гериатрического центра и социальных служб города.

Важное значение имела международная научно-практическая конференция «Гериатрическая оценка пациента» (Колпино, Санкт-Петербург, 2000). В работе конференции приняли участие коллеги из США и Швеции. Стандартизация методов гериатрической оценки необходима для оптимальной медицинской помощи каждому конкретному пожилому пациенту, а в России еще не накоплен опыт использования такой методики (Пушкова, 2001). Следует отметить, что в странах с развитой гериатрической службой этот метод применяется с конца 80-х годов XX века. В 1987 г. в США Национальный институт старения, Национальный институт здоровья и другие организации провели первую большую конференцию «Методы гериатрической оценки пациента для принятия клинических решений». На конференции обсужда-

лись и сопоставлялись различные методы гериатрической оценки, их преимущества и недостатки, а также области и цели их применения. На основе международного опыта в Гериатрическом центре Санкт-Петербурга была разработана методика гериатрической оценки пациента (Маругина, 2000).

Примером помощи международного сообщества в постановке гериатрической службы в России является совместный проект IPSE (Improving the Planning of Medical and Social Services within Elder Care in St. Petersburg), который финансировался Европейской комиссией Tacis Bistro Facility. Партнерами проекта являлись Администрация Санкт-Петербурга и Фонд Кунтокаллио (Финляндия). В процессе исследования на основе использования анкеты, разработанной ранее по программе ELSA, проводился опрос состояния здоровья и использования услуг пожилыми людьми Санкт-Петербурга, на основании которого был разработан план развития служб помощи пожилым людям. В 1998 г. в Санкт-Петербурге Законодательным собранием была утверждена городская программа «Гериатрическая помощь населению Санкт-Петербурга».

Что касается обмена опытом во время взаимных стажировок гериатров, то, в частности, в рамках совместных международных проектов такой обмен налажен между специалистами Городского гериатрического центра Санкт-Петербурга, с одной стороны, и специалистами из Финляндии (Турку, Тампере), Швеции (Стокгольм) и США (штат Айова) — с другой стороны. Иностранные специалисты знакомятся с опытом работы Городского гериатрического центра. На базе Центра по соглашению с Университетом штата Айова проходит стажировка по гериатрии для резидентов этого университета. С работой Гериатрического центра в Санкт-Петербурге знакомился министр иностранных дел Швеции, и по шведскому телевидению был показан документальный фильм о деятельности этого центра.

21.6.2. Сотрудничество в организации социальной помощи пожилым

Основной задачей социальной помощи пожилым является обеспечение условий для их социально-экономического и морального благополучия, основанного на защите их прав и улучшении материального положения. Именно при соблюдении этих условий может быть соблюден принцип сохранения здоровья, сформулированный ВОЗ и основанный на понимании здоровья как полного психического, физического и социального благополучия, причем для пожилых субъективное понятие здоровья играет большую роль, чем объективные показатели (Резолюция Генеральной ассамблеи..., 1979). В то же время необходимо поддерживать активность пожилых людей, их способность существовать самостоятельно, стимулировать объединения пожилых, их образование и культуру. При этом важно соединить социальную защиту и медицинскую помощь в единую систему медико-социальной защиты (Дартау и др., 1998; Маругина, 2001; Пушкина, 2001; Толченых и др., 1997).

Актуальность международного сотрудничества в организации социальной помощи пожилым обусловлена значительным увеличением доли пожилых людей в структуре населения мира. Этот процесс происходит на фоне увеличения продолжительности жизни человека во многих странах. Международное сотрудничество в разработке мероприятий по оказанию социальной помощи пожилым особенно интенсифицировалось за последние десятилетия. Большую роль в этом сыграли различные правительственные и межправительственные организации, начиная с ООН.

Проблемы социальной защиты пожилых неоднократно рассматривались ООН начиная с 1948 г., когда по инициативе Аргентины была подготовлена «Предварительная декларация о правах пожилых людей». В 1982 г. по инициативе Мальты и решению Генеральной Ассамблеи ООН в Вене была созвана, как уже отмечалось выше, Всемирная ассамблея по старению, в работе которой приняли участие представители 124 стран, и в соответствии с резолюцией Генеральной Ассамблеи ООН 37/51 от 3 декабря 1982 г. принят Международный план действий в отношении старения (United Nations, 1982), где рассматривались проблемы социальной защиты. Этот план исходил из того, что пожилые люди составляют особую группу со своими свойствами, потребностями и правами. План содержал 62 рекомендации, касающиеся, в частности, здоровья, питания, защиты пожилых потребителей, их жилища, окружающей среды, социального благополучия, медико-социальной помощи с участием правительственных и неправительственных организаций, образования пожилых и т. д. Подчеркивалось, что достичь поставленных целей можно только совместными усилиями разных стран и организаций на основе международного сотрудничества (Эндрюс, 2001).

Выполнение Международного плана действий в отношении старения контролировалось Экономическим и социальным советом ООН, который раз в 4 года готовил обзор достижений в данной области для Генеральной Ассамблеи. В подготовке этих обзоров участвовали государства-члены ООН, включая Россию. Сопоставление достижений отдельных стран в выполнении плана действий является исключительно важным для международного сотрудничества, взаимной помощи и обмена опытом в решении имеющихся проблем.

В 1990 г. Генеральная Ассамблея ООН резолюцией 45/106 постановила считать 1 октября Международным днем пожилого человека, а в 1991 г. — приняла 18 Принципов ООН в отношении пожилых людей «Сделать полноценной жизнь лиц преклонного возраста», содержащихся в резолюциях Генеральной Ассамблеи ООН 46/91 и 50/114 и объединенных в 5 групп, включающих независимость, участие, заботу, самореализацию и достоинство (United Nations..., 1991; Бондаренко, Лазарева, 1998, 1999).

Следует отметить, что моделью для провозглашенных Принципов ООН послужила разработанная IFA «Декларация прав и ответственности пожилых людей». Принципы ООН в отношении пожилых людей соответствуют Европейской социальной хартии — международному соглашению, подготовленному в рамках Совета Европы и предусматривающему обязательства

сторон (членов Совета Европы) по социальной защите пожилых людей, включая право оставаться полноценными членами общества, выбирать свой образ жизни и получать необходимую помощь (Бондаренко, Лазарева, 1998), а также Хартии стандартов пожилых людей, подготовленной Британским гериатрическим обществом и рекомендованном к распространению во всех странах Советом МАГ на Всемирном геронтологическом конгрессе в Аделаиде (Михайлова и др., 2005). Все эти документы соответствуют концепции «здорового старения», учитывающей, что старение — это длительный жизненный процесс, и для здоровья пожилых нужен не только уход за ними, но и обеспечение в течение всей жизни высокого ее качества, свободы от бедности, тяжелых болезней и инвалидности (Napalkov, Veras, 1998).

На следующий год Генеральный Секретарь представил Генеральной Ассамблее доклад, в соответствии с которым в резолюции Генеральной Ассамблеи ООН 47/339 от 10 сентября 1992 г. были определены глобальные цели по проблемам старения, затрагивающие усовершенствование национальной инфраструктуры, питания и жилья, семьи, образования и средств массовой информации, социального благополучия.

В 1992 г. ООН приняла «Прокламацию по старению». Генеральная ассамблея ООН в резолюции 47/5 постановила провести в 1999 году Международный год пожилых людей (Эндрюс, 1999). Вопросы подготовки и проведения Года обсуждались в докладе Генерального Секретаря ООН на 50-й сессии Генеральной Ассамблеи ООН (1995), а предложения о дальнейших действиях разрабатывались Комиссией социального развития Экономического и социального совета ООН (1997) (Бондаренко, 1997). Мероприятия Международного года координировались и поддерживались Секретариатом ООН под руководством д-ра А. Сидоренко. Основная тема Года — «Общество для всех возрастов» — основана на понятии «общество для всех», принятом на Всемирной встрече на высшем уровне по социальному развитию в Копенгагене в марте 1995 г. (United Nations..., 1995; Бондаренко, Лазарева, 1998), и соответствует программе ВОЗ «Здоровье для всех в XXI веке» (World Health Organization, 1998). Она соответствует также принятому в 1995 г. Комитетом по экономическим, социальным и культурным правам ООН Общему комментарию № 6 к Пакту об экономических, социальных и культурных правах, где уделяется особое внимание защите прав пожилых людей. Защите прав пожилых людей были посвящены также рекомендации МОТ.

Открывая год пожилых людей 1 октября 1998 г. в Нью-Йорке, Генеральный Секретарь ООН Кофи Аннан подчеркнул роль ООН в объединении усилий всех народов, правительств и неправительственных организаций в создании лучших условий жизни пожилых людей. Во время Года пожилых обсуждались 4 проблемы: положение пожилых; развитие индивида в течение всей жизни; взаимоотношения между поколениями (роль семьи и общества); развитие и старение популяций (связь между постарением населения и социально-экономическим развитием) (Эндрюс, 1999).

В организации мероприятий Года принимали активное участие Департамент по экономическим и социальным вопросам ООН и консультатив-

ный орган при ООН — Комитет Конференции неправительственных организаций по старению (Conference of Non-Governmental Organizations — CONGO). Участвовали также ЮНЕСКО (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization — UNESCO), Фонд ООН по народонаселению (United Nations Population Fund — UNFPA), Международная ассоциация социальной защиты (International Social Security Association — ISSA), Международная организация труда (International Labour Organization — ILO), Международный валютный фонд (International Monetary Fund — IMF), IAG, Международная федерация по старению (International Federation on Ageing — IFA), AARP, ILC, HelpAge International и другие организации.

Как сообщил в своем докладе о проведении Года пожилых Генеральный Секретарь ООН, мероприятия Года носили глобальный характер. Международные организации проводили международные форумы и видеоконференции по проблемам пожилых. Комитет по старению CONGO подготовил материалы по старению для Форума Тысячелетия, организуемого ООН. HelpAge International выпустил сборник о положении пожилых людей в странах Центральной и Восточной Европы с переходной экономикой. На Украине ученые-геронтологи, социологи и юристы подготовили ряд мероприятий по социальной и юридической защите пожилых людей. Информационный центр ООН в Минске выпустил календарь с иллюстрациями к Принципам ООН в отношении пожилых. В Казахстане лицам старше 70 лет была выплачена дополнительная пенсия и обеспечена бесплатная стоматологическая помощь. Выпущен ряд монографий по проблемам старения (Михайлова и др., 2005). Особый интерес представляет монография о политике по отношению к пожилым в различных странах Восточной, Центральной и Западной Европы (Walker, Naegelt, 1999).

Важным событием Года пожилых был 6-й конгресс РО Азии и Океании МАГ, темой которого было изменение системы помощи пожилым в XXI веке. В сентябре 1999 г. в Будапеште под девизом «К обществу всех возрастов» состоялась Международная конференция по проблемам пожилых и межсекторальному диалогу. Среди 18 представителей из 18 стран было 11 российских участников. На организованной IFA Четвертой Глобальной конференции по старению в Монреале (1999) 1200 участников из 68 стран приняли «Монреальскую декларацию», в которой призвали ООН объявить Десятилетие пожилых людей и поддержали идею организации Всемирной ассамблеи по старению.

Следует отметить, что Второй Ассамблее ООН по старению предшествовал ряд важных международных форумов. Так, в 1998 г. в городе Кобе (Япония) под эгидой находящегося в этом городе Международного центра ВОЗ по развитию здравоохранения (WHO Centre for Health Development — WKC) состоялся Международный симпозиум по проблемам старения и здоровья «Глобальный вызов для XXI века». На этом симпозиуме обсуждались проблемы жизни и здоровья пожилых людей в странах мира и основные направления развития работ в различных отраслях геронтологии. Отечественные специалисты руководили двумя из четырех рабочих групп. Так, акаде-

мик РАМН Н. П. Напалков вместе с проф. R. Veras (Бразилия) руководил группой по проблеме «здорового старения». Среди интересных проблем, обсуждавшихся на симпозиуме, можно отметить положение пожилых людей в странах Центральной и Восточной Европы в переходный период к рыночной экономике, сопровождающийся перестройкой всей системы медико-социальной помощи пожилым. Представленные данные свидетельствуют об общности проблем во всех этих странах, включая Россию, и пользе их международного сотрудничества. На симпозиуме была принята так называемая «декларация Кобе». В ней отмечалось, что с учетом глобальной проблемы «поседения мира» (старения населения) все страны должны предпринять усилия, для того чтобы общество стало «дружественным по отношению к пожилым». Это понятие включает мероприятия по интегрированной помощи пожилым со стороны правительственных и общественных организаций, усилению социальной поддержки и поддержки в семье, а также уменьшения последствий инвалидности.

Состоялся ряд международных конференций с участием представителей МАГГ, в частности конференция «Положение пожилых людей: прелюдия к XXI веку» (Женева, 2000). Проблемы пожилых обсуждались и на саммите «Большой восьмерки» в Японии (Окинава, июль 2000 г.). Его участники отметили следующее: «Так как жизнедеятельность нашего общества все больше и больше зависит от активного участия в ней людей старшего поколения, мы должны улучшить экономические и социальные условия их жизни, облегчить интегрирование в общество». Концепция «активного периода старения», предложенная на саммите в Денвере, остается нашим основным принципом в этом вопросе. Главная наша задача — создать такое общество, которое ценило бы опыт и знания, приходящие с возрастом. В связи с этим мы планируем:

- Продолжать дальнейшую работу по преодолению возрастных ограничений на рынке труда.
- Поощрять образование для лиц пожилого возраста, с тем чтобы они могли в плане занятости полностью соответствовать требованиям эпохи информационного общества.
- Проводить политику повышенного уровня здравоохранения для пожилых людей.
- Увеличить количество международных научных исследований в области геронтологии.
- Развивать контакты с частным бизнесом и некоммерческими социальными структурами, заинтересованными в активном участии людей пожилого возраста в трудовой и общественной жизни.
- В достижении этих целей мы обращаем пристальное внимание на международное сотрудничество и политический диалог, который должен облегчить нашу общую работу в этом направлении.

В плане подготовки к проведению Второй Всемирной ассамблеи по старению важное значение имела упомянутая выше программа ООН по исследованию старения в XXI веке, подготовленная экспертами МАГГ, включив-

шая проблемы социальной защиты и помощи пожилым. Подготовка программы была поддержана Фондом геронтологических исследований Новартис. Эта программа, наряду с чисто научными аспектами, касающимися определения ключевых приоритетов исследований, наметила круг организаций, агентств и частных лиц, которые смогут вести работу в приоритетных направлениях, поскольку программа, помимо научных учреждений, предназначена для национальных правительственных структур, принимающих политические решения в указанной области, неправительственных организаций, частного сектора, международных организаций и фондов.

Программа ООН по исследованию старения в XXI веке была обсуждена на форуме в Валенсии и одобрена на Второй Всемирной ассамблее ООН по старению, состоявшейся 8—12 апреля 2002 г. в Мадриде. В своем заявлении на этой ассамблее президент МАГГ д-р Г. М. Гатман, говоря о форуме в Валенсии, отметила, что впервые в истории главный общественный саммит ООН предворяла встреча ученых, исследователей, преподавателей и практиков с целью сбора научной доказательной базы в поддержку тех политических решений, которые должны были быть приняты на последующей встрече стран-членов ООН. Проф. Г. Гатман от лица МАГГ выступила с предложением к правительствам всех стран мира поддержать построение национального потенциала для осуществления социальных исследований в области старения. Большую роль в этом может сыграть помощь экспертов МАГГ, обладающих большим опытом в разработке и оценке социальных программ помощи пожилым и их реализации. Эти эксперты могут помочь странам оценить свое место в мире с учетом таких индикаторов здоровья населения, как продолжительность здоровой жизни и жизни без инвалидности. Эксперты МАГГ обладают также опытом проведения национальных и межнациональных горизонтальных исследований старения. Партнерство между правительствами и экспертами необходимо для наиболее эффективного разрешения проблем «седеющих наций» (Михайлова и др., 2005).

На Второй Всемирной ассамблее по старению присутствовали представители более 160 государств. В российскую делегацию входили представители Министерства иностранных дел, Министерства труда и социального развития, а также Государственной Думы. Был представлен Национальный доклад о положении пожилых людей в Российской Федерации. Выступавшие подчеркивали необходимость принятия мер по преодолению значительных различий между странами в уровне жизни населения, продолжительности жизни и заботы о пожилых людях.

Вторая Всемирная ассамблея ООН по старению приняла два итоговых документа: Политическую декларацию, содержащую обязательства стран-участниц, включая Россию, построить общество для всех возрастов при полноценном участии пожилых людей в процессе развития, обеспечения высокого уровня здоровья, качества жизни в пожилом возрасте и создания благоприятного климата в обществе для пожилых людей, а также Международный план действий в отношении старения, получивший название Мадридского. Этот план, содержащий более 100 параграфов, расширяет и дета-

лизирует основные направления Венского плана действий в рамках Принципов ООН.

В подготовке и проведении Второй Всемирной ассамблеи по старению принимал активное участие Международный центр по проблемам продолжительности жизни США (ILC-USA).

На круглом столе по итогам Второй Всемирной ассамблеи по проблемам старения, состоявшемся в Информационном центре ООН в Москве 26 апреля 2002 г., обсуждалась серия мероприятий, проводившихся в Мадриде в начале апреля 2002 г. и посвященных проблемам пожилых людей. Как отметил посол В. С. Китаев, консультант Совета Всероссийской организации ветеранов труда, 5 апреля состоялось заседание Административного совета, руководящего органа крупной международной организации — Международной федерации ассоциаций пожилых людей (Federation Internationale des Associations de Personnes Agees — FIAPA), охватывающей около 200 млн человек из 50 стран мира, на котором обсуждались материалы предстоящей Всемирной ассамблеи. С 5 по 9 апреля состоялся Всемирный форум неправительственных организаций, в котором приняло участие около 5 тысяч человек, более 400 организаций из 99 стран всех континентов. Этот крупнейший форум был подготовлен МАГ в сотрудничестве с CONGO, FIAPA, IFA, Европейской организацией пенсионеров и пожилых людей (FERPA — European Federation of Pensioners and Elderly People), HelpAge International и рядом других организаций. Участники дали свои замечания и предложения к текстам документов ассамблеи. Наряду с Всероссийской организацией ветеранов труда в форуме участвовали представители Российской партии пенсионеров и других общественных ассоциаций. Однако по сравнению с другими странами представителей неправительственных организаций России, других стран СНГ и бывшего социалистического лагеря на форуме было мало, скорее всего из-за финансовых трудностей.

В соответствии с решением Второй Всемирной ассамблеи по старению в Мадриде, в Берлине в сентябре 2002 г. прошла организованная Европейской экономической комиссией ООН (UNECE — United Nations Economic Commission for Europe) конференция министров Европы по делам пожилых людей для обсуждения положения пожилых людей как в развитых странах Европы, так и в странах с переходной экономикой, включая Россию и другие страны СНГ. В своем выступлении на конференции президент МАГ д-р Г. М. Гатман поддержала основные направления Мадридского плана действий в отношении старения и подчеркнула важную роль подготовки кадров специалистов, оказывающих медико-социальную помощь пожилым.

Как уже отмечалось выше, в проводимых в разных странах международных мероприятиях по социальной работе с пожилыми большую роль играют общественные организации. Например, в США можно выделить 5 групп неправительственных организаций, участвующих в организации помощи пожилым (Социальная работа..., 2002): общественные организации, объединяющие различные категории пожилых (Американская ассоциация пенсионеров и др.); общественные организации, занимающиеся

проблемами пожилых (Гериатрическое и Геронтологические общества Америки и т. д.); общественные организации по специальным проблемам пожилых (Национальная организация хосписов, Ассоциация страдающих болезнью Альцгеймера и др.); организации специалистов, работающих с пожилыми (Национальная ассоциация социальных работников и др.); общественные организации, занимающиеся подготовкой кадров для социальной работы с пожилыми (Национальная ассоциация школ социальной работы и т. д.).

Большую роль в социальной работе с пожилыми в США играют добровольцы, участвующие в организации досуга, помощи и развлечения пожилых. Добровольческие программы получили значительное развитие в 2001 г., объявленном ООН Международным годом добровольцев. Важную роль играют общинные социальные программы работы с пожилыми и образование людей после ухода на пенсию, а также так называемые «межпоколенные проекты», направленные на взаимную психологическую поддержку представителей разных поколений. В проведении социальных программ значительное участие принимает церковь.

Финансовую поддержку различным социальным программам работы с пожилыми в США обеспечивают спонсоры, включающие независимые фонды; ассоциированные фонды, финансируемые из средств компаний; фонды прямого действия (operating foundations), использующие свои ресурсы для поддержки каких-либо проектов; местные фонды (community foundations), создаваемые жителями какого-либо района или города для создания собственных программ.

21.6.3. Роль научных исследований в осуществлении Мадридского международного плана действий по вопросам старения

Блажен, кто мудрости высокой
Послушен сердцем и умом.

Н. М. Языков

Как уже отмечалось выше, Мадридский план действий (МПД) был принят на Второй Всемирной ассамблее по старению, которая проходила в Мадриде с 8 по 12 апреля 2002 г. Предвидится, что МПД будет определять направление и содержание соответствующих государственных планов и программ по вопросам старения на протяжении первых — одного или двух — десятилетий XXI века. Такое предположение основано на том, что срок «активной жизни» Венского плана действий (<http://www.un.org/russian/topics/socdev/elderly/oldactio.htm#Венский>) — предшественника Мадридского — составил как раз 20 лет (1982—2002). Малозначимая величина в истории цивилизации — 20 лет в развитии современной науки, в том числе науки о старении, вмещает в себя поистине революционные события. Чего же ожидают от науки международные эксперты и политические деятели,

принявшие участие в разработке МПД и переговорном процессе, увенчавшемся его утверждением на Всемирной ассамблее в Мадриде?

При ответе на поставленный вопрос представляется уместным кратко описать структуру МПД, его назначение и процесс его разработки и согласования. В этой связи полезно также выяснить, что послужило причиной для созыва Второй Всемирной ассамблеи по старению и разработки нового плана действий, если, по мнению Генерального Секретаря ООН, предыдущий, Венский, план полностью выполнен не был (Доклад Генерального Секретаря ООН..., 2002). На самом деле осуществление Венского плана было не столько безуспешным, сколько асимметричным: существенные успехи в улучшении качества жизни пожилых людей были достигнуты в развитых странах, в то время как в развивающихся странах значимый прогресс отсутствовал. Оставляя в стороне многочисленные причины такой асимметрии, сошлемся на, вероятно, главную: в конце семидесятых годов XX столетия, когда разрабатывался, и позже, в 1982 г., когда утверждался Венский план, демографическое старение для большинства стран «третьего мира» представлялось весьма отдаленной перспективой. Индивидуальное и демографическое старение признавалось, хотя официально на международном уровне это и не декларировалось, вопросом для стран «первого» и «второго» мира, т. е. развитых стран с рыночной экономикой и стран социалистического лагеря. Развивающиеся страны оставались практически в стороне от процесса осуществления Венского плана по той простой причине, что сам этот план не уделял специального и достаточного внимания особым условиям и перспективам старения в этих странах.

За двадцать лет ситуация в мире, в том числе в «мире старения», в корне изменилась. Эти изменения связаны не с какими-то непредвиденными демографическими катаклизмами, а с тем, что старение населения постепенно, но скорее всего необратимо, становится глобальным феноменом. Более того, «эпицентр» демографического старения уверенно переместился в страны третьего мира. Сегодня в развивающихся странах проживает более 60 % пожилого (старше 60 лет) населения планеты, а в 2050 г. их будет 80 % — свыше 1.5 млрд человек. Что касается темпов мирового процесса старения, то каждый месяц «барьер» шестидесятилетнего возраста преодолевает примерно 1 млн человек, из них около 70 % проживают в развивающихся странах (Kalache, Gatti, 2003). Суть проблемы метко сформулировала госпожа Брутланд в свою бытность генеральным директором ВОЗ: развитые страны сначала разбогатели, а потом начали стареть; в развивающихся странах эта последовательность обратна. Игнорировать эти демографические явления и связанные с ними социальные и экономические последствия может для государственных деятелей оказаться вскоре затруднительным и даже, возможно, политически самоубийственным. В этой связи созыв Второй Всемирной ассамблеи по старению представляется вполне политически оправданным.

Из других геополитических предпосылок созыва Второй Всемирной ассамблеи по старению следует назвать возникновение совершенно новой

категории стран с так называемой переходной экономикой. Эти страны, многие из которых утратили свою принадлежность (есть надежда, что временно) к числу экономически и социально развитых, столкнулись с уникальными и совершенно непредвиденными 20 лет назад проблемами, связанными с реформами их систем социальной защиты, в том числе — а часто и в первую очередь — для населения пожилого возраста (Бондаренко, Лазарева, 1999; Васильчиков, 2004; Older Persons..., 1997; <http://www.un.org/esa/socdev/ageing/ageviena.htm>). Перефразируя высказывание госпожи Брутланд, эти страны обеднели, продолжая стареть или оставаясь старыми.

Следует отметить еще одну причину созыва Мадридской ассамблеи и утверждения на ней МПД. Эта причина имеет непосредственное отношение к вопросам, обсуждаемым в этой работе. Вряд ли кто-нибудь возьмется оспаривать тот факт, что глобальный феномен демографического старения, равно как и увеличение индивидуальной продолжительности жизни, в значительной мере обусловлены развитием фундаментальной и прикладной науки. Как отмечалось в докладе Генерального Секретаря ООН (2002), посвященного подготовке ко Второй Всемирной ассамблее по старению, поразительные достижения генетики и молекулярной биологии обещают еще большее увеличение продолжительности жизни, включая и продолжительность жизни, свободной от болезней. Открытым, однако, остается вопрос о том, что надо сделать для того, чтобы научные достижения стали достоянием не только экономически развитых стран и чтобы «полноценное» долгожительство было доступно каждому человеку. В Политической декларации, одобренной совместно с МПД, по этому поводу говорится следующее:

В современном мире накоплены беспрецедентные богатства и технологический потенциал, и имеются исключительно благоприятные условия для того, чтобы обеспечить мужчинам и женщинам возможность дожить до пожилого возраста более здоровыми и обеспеченными; добиваться более полной интеграции пожилых людей и их всестороннего участия в жизни общества; дать пожилым людям возможность вносить более весомый вклад в жизнь их общин и развитие общества; и неуклонно повышать качество ухода и поддержки пожилых людей, когда они в этом нуждаются (Политическая декларация, статья 6).

Структурно МПД состоит из трех разделов: введения, рекомендаций (мер) и заключительного раздела, посвященного вопросам осуществления плана. Рекомендации для действий — основное содержание документа, который призван помочь государствам разработать их собственные национальные планы и программы по старению. МПД предлагает три приоритетных направления для действий на национальном уровне: пожилые люди и развитие общества; здоровье и благосостояние в пожилом возрасте; и условия, способствующие и поддерживающие индивидуальное развитие человека в течение всей его жизни. Каждое приоритетное направление включает в себя приоритетные вопросы, или проблемы (их всего 18); задачи (в плане

сформулировано 35 задач или целей) и, наконец, рекомендации, общим числом — 239.

Наконец, третий, заключительный, раздел МПД содержит рекомендации по его осуществлению и оценке процесса осуществления, включая мониторинг. Основной уровень действий по осуществлению МПД — национальный, причем национальные правительства несут принципиальную ответственность за выполнение широкого набора рекомендаций, содержащихся в плане.

Какую же роль МПД отводит науке в разработке и осуществлении национальных и международных программ по старению? Следует прежде всего отметить, что исследования в области старения получили ведущий, политический, приоритет на Мадридской ассамблее. Так, в тексте Политической декларации (статья 11) подчеркивается значение международных научных исследований как важного инструмента для разработки политики и программ в области старения. И, далее, Политическая декларация, признавая ведущую роль национальных правительств в осуществлении МПД, отмечает, что его осуществление потребует партнерских отношений и вовлечения многих заинтересованных сторон, включая исследовательские, академические и учебно-образовательные организации и учреждения (Политическая декларация, статья 17).

В самом МПД научные исследования выделены в качестве одной из его *центральных тем*, проходящих красной нитью через все разделы и рекомендации плана (МПД, § 12), — наряду с правами и свободами пожилых людей; их экономической безопасностью и полноправным участием во всех сферах жизни общества; индивидуальным развитием и благосостоянием; обеспечением равноправия женщин пожилого возраста; оказанием пожилым людям социальной и медицинской защиты и помощи; и особым положением пожилых людей, принадлежащих к коренным народам.

Из 239 практических мер, рекомендованных в МПД, 7 по своему содержанию непосредственно обращены к науке и ученым, работающим в области старения. Мы приводим их здесь в сокращенном виде, пытаюсь «экстрагировать» научные приоритеты или исследовательские вопросы, содержащиеся в соответствующих рекомендациях (Доклад Мадридской ассамблеи, 2002):

- Определение влияния профессиональной подготовки на производительность труда людей пожилого возраста (*Приоритетное направление 1, проблема 4, цель 1, мера (g): I-4-1(g)*).

- Сравнительное исследование различных условий жизни пожилых людей, в том числе их проживания в многовозрастной семье и самостоятельного проживания, учитывая в таких исследованиях культурно-этнические и другие факторы (*I-5-1(g)*).

- Исследования с целью разработки доступных по ценам фармацевтических препаратов для лечения болезней, которым особенно подвержены пожилые люди в развивающихся странах. С этой целью рекомендуется использовать меры и стимулы для поощрения коммерческих предприятий,

особенно фармацевтических предприятий, к инвестированию средств в такие исследования. Рекомендуется также предложить Всемирной организации здравоохранения рассмотреть вопрос о повышении эффективности партнерского сотрудничества между государственным и частным секторами в области медицинских исследований (II-2-2(e)).

- Исследования, имеющие своей целью лучше понять вклад пожилых людей в социальное и экономическое развитие во всех странах, и особенно в тех из них, которые серьезно пострадали от эпидемии ВИЧ/СПИДа (II-3-3(d)).

- Разработка эффективной стратегии в отношении болезни Альцгеймера и аналогичных заболеваний, особенно на ранней стадии их развития, включая улучшение диагностики и оценки качества жизни людей, страдающих этими заболеваниями. Такие исследования следует проводить на междисциплинарной основе, учитывая потребности больного, специалистов сферы здравоохранения и лиц, осуществляющих уход (II-5-1(b)).

- Сравнительные исследования систем ухода в различных культурно-этнических условиях и ситуациях (III-2-1(e)).

- Исследования причин, характера, масштабов, степени тяжести и последствий всех форм насилия в отношении пожилых женщин и мужчин (III-3-1(g)).

Разумеется, семь рекомендаций составляют незначительную долю от всех 239 рекомендаций МПД — всего 3 %. Вероятная причина столь ограниченного перечня научных приоритетов скорее всего политическая: хотя первичный вариант МПД был разработан экспертами, его окончательный текст был сформирован в результате политического процесса переговоров и согласований. Эти переговоры длились больше года в рамках подготовительного комитета Второй Всемирной ассамблеи по старению. На этом пути политических компромиссов были как потери, так и приобретения в смысле качества сформулированных рекомендаций, но главное — это то, что удалось достичь международного, можно сказать глобального, согласия по действительно огромному перечню тем и вопросов, относящихся к старению.

МПД подчеркивает центральную роль научных исследований в действиях по старению как на национальном, так и на международном уровне. В МПД названо несколько *решающих элементов* для его успешного осуществления на национальном уровне. Среди этих решающих элементов — научные исследования, а также сбор и анализ данных для целей планирования, наблюдения (мониторинга) и оценки осуществления МПД. Речь идет о привлечении к мониторингу и оценке осуществления Мадридского плана на национальном уровне негосударственных учреждений, таких как неправительственные организации и научно-исследовательские (предпочтительно небюджетные) центры. Научно-исследовательский компонент в этом «решающем элементе» осуществления Мадридского плана представляется очевидным.

В качестве одного из приоритетов для международного сотрудничества в области старения МПД предлагает обмен исследователями и научными

данными для поддержки развития и осуществления национальных планов и программ.

Решающие элементы осуществления Мадридского плана действий на национальном уровне

Создание эффективных организаций пожилых людей

- ⇒ Просвещение, обучение и **научные исследования** в области старения
- ⇒ **Сбор и анализ национальных данных**, например, получение дезаггегированных по полу и возрасту данных для планирования, мониторинга и оценки осуществления МПД
- ⇒ Независимое и беспристрастное наблюдение за ходом осуществления МПД
- ⇒ Мобилизация ресурсов организациями, представляющими пожилых людей или оказывающими им поддержку, в том числе в результате расширения льгот для таких организаций

Приоритеты для международного сотрудничества при осуществлении Мадридского плана действий

Поддержка национальных организаций, занимающихся подготовкой кадров, и укрепление потенциала развивающихся стран для решения вопросов, связанных со старением населения

- ⇒ Обмен опытом, а также учеными и результатами научных исследований и полученными данными в качестве подспорья при разработке национальной политики и программ
- ⇒ Осуществление проектов для получения дохода его участниками
- ⇒ Распространение информации

В раздел, посвященный осуществлению МПД, включена и сравнительно небольшая секция, озаглавленная «Исследования» (Мадридский план действий, § 29—130). В этой секции содержится призыв поощрять всеобъемлющие, диверсифицированные и специализированные научные исследования по вопросам старения во всех странах, и прежде всего в развивающихся странах. МПД подчеркивает, что научные исследования, включая сбор и анализ возраст- и гендер-специфических данных, обеспечивают существенно важную информацию, необходимую для разработки эффективной национальной политики и государственных программ в области старения (Мадридский план действий, § 48, 67 и 129). Таким образом, принципиальная задача научно-исследовательского компонента МПД состоит в том, чтобы содействовать осуществлению предложенных в нем рекомендаций. Наличие надежной информации необходимо для выявления возникающих проблем и разработки соответствующих рекомендаций для их решения. Создание и использование методов наблюдения и оценки выполнения МПД, таких как ключевые индикаторы, также важны для выбора и осуществления своевременных программных мероприятий.

На международном уровне МПД указывает на необходимость проведения научных исследований для поддержки программных мероприятий в области старения для обеспечения успешного практического осуществления МПД. Это способствовало бы улучшению международной координации исследований по старению, говорится в МПД.

Научные исследования рассматриваются в мадридских документах — Политической декларации и МПД — как важный инструмент не только для

планирования и осуществления политики и программ по старению, но и для проведения мониторинга и оценки результатов выполнения МПД на разных уровнях — от местного до глобального.

В заключение остановимся кратко на вопросе координации международных исследований по старению. Хотя МПД и призывает к улучшению координации таких исследований, следует, очевидно, признать, что механизма такой координации нет. Разумеется, существуют структуры и механизмы для обмена научной информацией, причем многие из них функционируют на международном уровне. К их числу относятся национальные и международные неправительственные организации, объединяющие исследователей и практиков, работающих в различных областях геронтологии и гериатрии (Михайлова и др., 2005). Самым известным международным объединением такого рода несомненно является Международная ассоциация геронтологии и гериатрии (МАГГ) (Эндрюс, 1999, 2001). Самыми же распространенными механизмами обмена научной и практической информацией остаются научные конференции и публикации в научных журналах. В последние годы эти традиционные методы обмена информацией получили дальнейшее развитие благодаря Интернету (публикации и совещания в режиме on line, дискуссионные сайты и чаты и прочее). Хотя значение и традиционных, и недавно появившихся структур и механизмов для обмена информацией невозможно переоценить, следует все же признать, что вряд ли в большинстве случаев можно говорить о целенаправленной координации исследований по старению. При этом можно признать, что международная координация научных исследований полезна по крайней мере для стран с ограниченными возможностями в выборе и осуществлении приоритетных в национальном масштабе направлений научных разработок. Важно условиться, однако, что речь идет не о глобальном *руководстве* научными исследованиями, а об идентификации приоритетных направлений и концентрации традиционно ограниченных ресурсов на таких направлениях.

Такая попытка была предпринята в ходе подготовки Второй Всемирной ассамблеи по старению. Речь идет о совместной инициативе МАГГ и программы ООН по старению, направленной на разработку Исследовательской программы по старению для XXI столетия (Сидоренко, Эндрюс, 2000; Andrews et al., 2001). Начавшись в 1999 г., еще до того как ООН приняла решение о проведении Второй Всемирной ассамблеи по старению, первый этап создания Исследовательской программы завершился ее принятием на Форуме ученых и практиков в области старения, который состоялся в апреле 2002 г. в Валенсии, Испания, за несколько дней до начала работы ассамблеи в Мадриде. Результаты работы Форума, включая и Исследовательскую программу, были представлены участникам Мадридской ассамблеи. В том же 2002 г. Генеральная Ассамблея ООН одобрила Исследовательскую программу.

Принятие Исследовательской программы в Валенсии и ее последующее одобрение Генеральной Ассамблеей ООН ознаменовали начало следующего этапа в развитии Исследовательской программы, который осуществляет-

ся во взаимодействии с процессом выполнения Мадридского плана действий. Первые два года, 2002 и 2003, после принятия Мадридского плана были посвящены, наряду с другими проектами, разработке региональных стратегий для его осуществления. ООН выделяет пять регионов, названия которых не полностью соответствуют географическим категориям: регион Европы (помимо Европы, включает Канаду, США, Россию и все постсоветские страны Евразии); Африка; Азия (кроме стран Западной Азии) и Океания; Западная Азия (главным образом ближневосточные арабские страны); и Латинская Америка со странами Карибского бассейна. К настоящему времени приняты три региональные стратегии: для Европы (http://www.unece.org/ead/pau/age/berl/docs/berl_md_rev_e.pdf), для Азии и Океании (<http://www.unescap.org/esid/psis/ageing/strategy/index.asp>), и для Латинской Америки и Карибского бассейна (<http://www.eclac.cl/celade/noticias/paginas/1/13611/FINAL-DSC-1-Ingles.pdf>). Практически одновременно, в 2003 г., Программа ООН по старению и МАГГ провели четыре региональных совещания экспертов, на которых были сформулированы приоритетные направления для научных исследований по старению для регионов Африки, Европы, Латинской Америки и стран Карибского бассейна, а также Азии и Океании.

Следует подчеркнуть, что региональные исследовательские приоритеты были сформулированы так, чтобы соответствующие исследования способствовали осуществлению региональных стратегий и всего Мадридского плана в целом. Такой подход составляет своеобразие Исследовательской программы по старению, главной целью которой является поддержка осуществления МПД. Можно утверждать, что в основе Исследовательской программы лежит по сути тот же самый глобальный консенсус, который обеспечил принятие МПД. В этой связи исследовательская программа, сводя вместе рекомендации МПД и соответствующие им исследовательские приоритеты, пытается выступать в качестве своеобразной квазиструктуры, предназначенной для координации международных исследований по старению. При этом Исследовательская программа не является по своей сути и содержанию ни фондом, предназначенным для финансирования научных проектов и разработок, ни политическим инструментом, содержание которого является предметом политических согласований. Исследовательская программа — это результат коллективного творчества международного научного сообщества, и она остается открытой для дальнейшего развития и усовершенствования.

Следует отметить, что Россия и российские геронтологи не остались в стороне от осуществления Мадридского Международного плана действий по вопросам старения. Так, представитель России участвовал в качестве эксперта в подготовке Исследовательской программы по старению для XXI столетия (рабочие совещания в Нью-Йорке, 1999; Салсوماждиоре, 2000; Барселоне, 2003), был организатором симпозиума «Что говорят нам сегодня о старении фундаментальные исследования по биологии» и докладчиком на Валенсийском геронтологическом форуме. 2-й Европейский конгресс по биогеронтологии, состоявшийся в Санкт-Петербурге в 2000 г., про-

ходил в рамках Исследовательской программы по старению для XXI столетия. 6-й Европейский геронтологический конгресс, состоявшийся в 2007 г. в Санкт-Петербурге, также проходил в рамках этой программы. Издаваемый Геронтологическим обществом РАН журнал «Успехи геронтологии» был первым в мире изданием, опубликовавшим Исследовательскую программу (Andrews et al., 2001). Важными документами в реализации МПД стали Государственный доклад о положении граждан старшего поколения в Российской Федерации (2003), национальный доклад «Пожилые люди в Российской Федерации: положение, проблемы, перспективы», подготовленный ко Второй Всемирной ассамблее по старению в Мадриде (Пожилые люди..., 2002). В процессе работы VI Европейского конгресса МАГГ в июле 2007 г. было принято решение о проведении в Санкт-Петербурге в 2008 г. Консультативного совещания ООН для стран постсоветского пространства с целью выработки стратегии исследований старения в этом регионе для последующей выработки политики отношения к людям пожилого возраста.

Следует отметить, что разработанный Минтрудом России еще в 1999 г. проект Концепции государственной социальной политики в отношении граждан старшего поколения на период до 2005 г. и затем продленный сначала до 2010 г., а затем до 2015 г., так и остался до настоящего времени проектом (Васильчиков, 2004). В. М. Васильчиков (2004) справедливо отмечает, что, к сожалению, в указанном проекте не нашли отражения такие важные проблемы, как развитие геронтологической науки, подготовка специалистов по социальной геронтологии и уходу за пожилыми людьми. Следует согласиться с тем, что только при ясном понимании политическими деятелями (в том числе и руководителями соответствующих министерств) всей сложности и многогранности ситуации, вызванной постарением населения и связанных с ним проблем в медицинском и социальном обслуживании пожилых людей, можно надеяться на улучшение качества жизни пожилых в современном обществе.

21.6.4. Использование международного опыта при организации социальной помощи в России

Усилия международных организаций по социальной помощи и защите пожилых людей оказались исключительно плодотворными и послужили примером для проведения соответствующих мероприятий на национальном и муниципальном уровнях. Так, в России в 90-х гг. был разработан ряд законов по социальной защите пожилых и инвалидов, полностью согласующихся с Принципами ООН в отношении пожилых людей.

Правительством Российской Федерации утверждена Федеральная целевая программа «Старшее поколение». Минздрав России разрабатывает концепцию здорового старения населения (Вялков, Шабалин, 2001). В Министерстве труда и социального развития РФ был создан Департамент по де-

лам ветеранов, пожилых людей и приема населения. Этими проблемами занимаются также действующие при Президенте Российской Федерации Национальный совет по пенсионной реформе и Российский организационный комитет «Победа». Большое внимание уделяют этому вопросу законодательные органы. Как известно, проблемами пожилых людей в Государственной Думе занимаются комитеты по социальной политике, по делам ветеранов, по делам общественных объединений и религиозных организаций, в Совете Федерации — Комитет по социальной политике.

За последние годы вступили в действие федеральные законы «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов», «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», «О благотворительной деятельности и благотворительных организациях», «О ветеранах» (Бондаренко, Лазарева, 1999). В частности, Федеральный закон РФ «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов» № 125-ФЗ от 1995 г. определяет следующие формы социального обслуживания пожилых семей и их членов: на дому (для чего создаются отделения социальной помощи на дому), полустационарное обслуживание (в отделениях дневного пребывания и т. д.); срочное социальное обслуживание (неотложная помощь одноразового характера); социально-консультативное обслуживание (психологическая, социально-правовая поддержка и т. д.); социальное обслуживание в форме реабилитации после тяжело пережитой ситуации; стационарная форма обслуживания (в домах-интернатах и других стационарных учреждениях). Социальная работа с пожилыми осуществляется в центрах социального обслуживания (Фокин, Фокин, 2002). В частности, в Москве такую работу осуществляет центр «Сопричастность» и гуманитарно-благотворительный центр «Сострадание». Особо следует подчеркнуть расширение сети организаций, оказывающих пожилым социальные услуги на дому, что соответствует направлениям социальной работы за рубежом.

Важное значение в социальном плане имеет внедрение широко используемой в мире идеи непрерывного образования в пожилом возрасте. Этой цели соответствуют университеты третьего возраста, создающиеся во всех регионах России. Растет роль общественных объединений и добровольцев в оказании помощи пожилым. Создается система взаимодействия государственных и общественных структур в этой важной работе. Постепенно расширяется участие средств массовой информации в создании позитивного отношения общества к проблемам пожилых, чему способствуют некоторые передачи радиостанции «Маяк», телеканалов «Культура», «ТВЦ», «5 канал» и других.

Большое количество мероприятий в России было связано с подготовкой и проведением Международного года пожилого человека. Для усиления работ в области медико-социальной помощи населению старших возрастов и выполняя решение ООН об объявлении 1999 г. Годом пожилого человека, Министерством здравоохранения Российской Федерации и Российской академией медицинских наук было дано указание (№ 332-у от 16.04.1998) о проведении Первого российского съезда геронтологов и гериатров, который

состоялся в Самаре 20—24 июня 1999 г. В повестке дня съезда большое место заняли вопросы социальной геронтологии. После его проведения в июле 1999 г. на заседании организационного комитета по проведению в Российской Федерации Международного года пожилых людей обсуждались итоги этого съезда и проект доклада Минтруда и социального развития РФ, подготовленного к 54-й сессии Генеральной Ассамблеи ООН (октябрь 1999 г.), о проведенных в рамках Года мероприятиях в России (Бондаренко, 1999).

В ряде городов, в том числе в Санкт-Петербурге, администрацией приняты социальные программы помощи пожилым (Маругина, 2000). Состояние работ в этом направлении было проанализировано в докладе главного гериатра Санкт-Петербурга Э. С. Пушкинковой «Социальная политика в отношении пожилых в России», представленном на 28-й Международной конференции по социальному благополучию, проходившей в 1998 г. в Иерусалиме. В докладе обсуждались материалы круглого стола Совета Федерации «О концептуальных подходах к решению социальных проблем граждан старшего поколения в Российской Федерации» и опыт Санкт-Петербурга, где была разработана городская целевая программа «Гериатрическая помощь населению Санкт-Петербурга». В январе 1999 г. в Санкт-Петербурге проходила первая общегородская конференция социальных работников учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга «Социальная работа в учреждениях здравоохранения». На конференции подчеркивалась важная роль взаимодействия социальных служб города с международными организациями, в частности организацией «Врачи без границ», представители которой рассказали о своей практической работе. Своим опытом работы делились также представители Христианского межцерковного диаконического совета Санкт-Петербурга (Маругина, 1999).

В 1999 г. в г. Колпино (Санкт-Петербург) проходила первая Международная конференция по менеджменту в гериатрии, в которой обсуждались проблемы менеджмента и медико-социальной помощи пожилым. В работе конференции приняли участие представители Швеции, Финляндии и США, делившиеся опытом работы, в том числе в области подготовки кадров. Одна из них, профессор из США Дж. Овералл, отметила значительный прогресс в развитии социальной геронтологии в России. Мероприятия, которые проводились в Санкт-Петербурге в рамках Международного года пожилого человека, обсуждал также во время своего визита в Санкт-Петербург президент МАГГ проф. Г. Эндрюс, который являлся одновременно специальным советником ООН по проведению Международного года пожилых. Он встречался с руководством города, посетил Городской гериатрический центр, ознакомился с организацией медико-социальной помощи пожилым в Санкт-Петербурге и отметил значительное внимание и поддержку, которую оказывает администрация города помощи пожилым его жителям. В Городском гериатрическом центре Г. Эндрюс выступил перед ведущими специалистами города с докладом о проведении Года пожилых и современных проблемах геронтологии.

План мероприятий по проведению в 1999 г. Года пожилого человека обсуждался также на проводившейся в 1998 г. в Ярославле Международной конференции по проблемам пожилых, организованной по инициативе губернатора и правительства Ярославской области, Минздрава РФ, Министерства иностранных дел, Министерства труда и социального развития РФ, Межведомственного научного совета по геронтологии и гериатрии МЗ РФ и РАМН, Межрегиональной ассоциации социальных работников РФ, ассоциации «Геронтология и гериатрия РФ». В конференции участвовали и выступили с докладами представители Совета Европы.

Эти же вопросы обсуждались в 1998 и 1999 гг. в Москве на 3-й и 4-й Международных научно-практических конференциях «Пожилкой больной. Качество жизни» с участием специалистов из России, Украины и Казахстана (Воробьев, 1999). Наряду с выступлениями геронтологов, гериатров, социальных работников следует отметить выступление референта ОЦБСС Московской патриархии В. А. Антипенкова («Христианские утешения в старческой немощи»). Как указывалось выше, роль Церкви в помощи пожилым людям трудно переоценить. Высоко оценивалась и деятельность Красного Креста в Год пожилого человека.

В сентябре 1999 г. Министерство труда и социального развития Российской Федерации совместно с администрацией Самарской области провели Международную конференцию «Возведение „мостов” сотрудничества между Россией и ЕС в развитии социальных служб накануне нового тысячелетия» по итогам реализации проекта ТАСИС, где отмечалась большая работа по развитию систем социальных служб для пожилых людей и подготовке кадров с помощью экспертов ЕС. В ноябре 1999 г. в МГУ им. М. В. Ломоносова прошла Международная конференция «Демографические и социально-экономические проблемы старения населения» (Вторые Валентеевские чтения).

Был проведен и ряд других международных конференций в различных регионах России, в частности IV Международный семинар по проблемам пожилых «Самарские лекции», а также Первая Международная научно-практическая конференция «Социальная работа на рубеже веков» в Новосибирске (февраль 2001 г.) с участием специалистов из Казахстана, Германии и Канады. На этой конференции наряду с обсуждением проблемы менеджмента в социальной работе и подготовке кадров социальных работников проходил обмен опытом социальной работы в различных областях, в частности при оказании помощи пожилым в Городском гериатрическом центре. В 2001 г. в Алтайском государственном университете в рамках проекта фонда Макартуров «Формирование социальных аттитудов общества старшему поколению» проведена научно-практическая конференция, посвященная социальным механизмам воздействия системы социальной защиты на адаптацию лиц пожилого и старческого возраста.

В мае 2001 г. прошла организованная Европейским сообществом в Санкт-Петербурге конференция «Включение, профилактика, развитие. Социальное измерение в фокусе». На конференции были представлены про-

граммы международного сотрудничества различных регионов России с государствами — членами ЕЭС. В конференции участвовали представители ЕЭС, МОТ, министр труда и социального развития РФ, специалисты из России, Швеции, Дании, Франции, Англии. Среди прочих вопросов на конференции обсуждались структура социального обслуживания и содействие развитию социальной помощи пожилым в России. Посол представительства ЕС в Москве Р. Райт сообщил, что из 2.2 млрд евро, перечисленных по программе ТАСИС на гранты в России, около половины предназначены на поддержку социального сектора. С 1997 г. ведется проект «Быстро» — планирование медицинских услуг для пожилых. Финансовую поддержку развитию социальной геронтологии в России и других странах СНГ оказывают и известные международные фонды, в том числе фонд Сороса и фонд Мак-артуров. Так, институт «Открытое общество» (фонд Сороса) объявил о системе грантов для обучения социальных работников из Азербайджана, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Таджикистана, Узбекистана и Монголии.

Большую работу по проведению в 1999 г. Международного года пожилых людей провел Национальный организационный комитет при Правительстве Российской Федерации, объединивший усилия федеральных и региональных органов власти, общественных и религиозных организаций. В ноябре 2000 г. Россия подписала Европейскую социальную хартию, содержащую статью о праве пожилых людей на социальную защиту; создана Межведомственная комиссия по ратификации хартии. В оказании социальной помощи участвуют и около 7000 благотворительных организаций и фондов. На основе инициативы пожилых людей создаются группы самопомощи и другие объединения, оказывающие влияние на формирование политики по отношению к пожилым. В настоящее время около 16 тыс. структур оказывают помощь и услуги пожилым людям.

Что касается сотрудничества в рамках СНГ, то следует отметить работу Координационного комитета по проведению Международного года пожилых людей государств — участников СНГ, заложившую основу для дальнейшего взаимодействия этих стран в решении проблем пожилых людей. В этом плане следует также особо подчеркнуть важность принятия Межпарламентской ассамблеи государств — участников СНГ Хартии пожилых людей, призывающей «парламенты и правительства независимых государств считать целью своей политики разработку национальных программ, принятие законодательных актов и создание условий, при которых были бы установлены права пожилых людей на достойное существование, безопасность и практическую возможность полной реализации своего человеческого потенциала» (Бондаренко, Лазарева, 1999). Среди прав пожилых людей, перечисленных в этом документе, можно назвать право на труд, общее и профессиональное образование, бесплатное медицинское обслуживание, активное участие в жизни общества и создание добровольных организаций, защищающих интересы пожилых людей. Все это соответствует Принципам ООН. Проблемы пожилых людей, живущих в странах СНГ, освещает телерадиокомпания «Мир», вещающая на государства Содружества.

В целом можно констатировать, что международное сотрудничество в области социальной геронтологии привело к положительным сдвигам в государственной политике в отношении пожилых людей в России. С учетом международного опыта развивается государственная система социального обслуживания пожилых. В оказании социальной помощи участвуют негосударственные структуры. На основе инициативы пожилых людей создаются группы самопомощи и другие объединения, оказывающие влияние на формирование политики по отношению к пожилым. Однако ясно, что внедрение Принципов ООН в жизнь в нашей стране — это длительный процесс, требующий значительных усилий и международного сотрудничества.

21.7. ПЕРСПЕКТИВЫ МЕЖДУНАРОДНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА В ГЕРОНТОЛОГИИ

Прощай, надежд великое вранье.
Опомнись, мир, пока еще не поздно!

Андрей Вознесенский

В предыдущих разделах главы были рассмотрены история и современное состояние международного сотрудничества в геронтологии по основным направлениям. На примере России показано, как такое сотрудничество способствует развитию геронтологии и гериатрии на национальном уровне. Благодаря ему отечественные специалисты не только получают информацию о состоянии геронтологии в мире и богатый опыт для последующего использования в России, но и могут передать коллегам свои собственные достижения в отдельных областях, а также влиять на принятие на международном уровне важных решений, необходимых для улучшения качества жизни пожилых людей.

Представленная информация позволяет оценить уровень сотрудничества, выделить нерешенные проблемы и наметить перспективы дальнейшего развития международного сотрудничества российских геронтологов, направленного в конечном счете на улучшение качества жизни пожилых людей. При этом важным моментом является использование зарубежного опыта с учетом общих социально-экономических и политических реалий России и зарубежных стран. Этот принцип особенно важен в настоящий момент, когда наша страна находится на стадии перехода к открытому гражданскому обществу с рыночной экономикой, имеющей наряду с положительными чертами и ряд социально негативных моментов. Поэтому важно знать, как решаются геронтологические проблемы в странах Запада, а также странах с переходной экономикой, прежде всего странах СНГ.

В организационном плане, начиная с 50-х гг., отечественная геронтология прошла значительный путь (см. главу 22, а также Анисимов, 2003). Особо следует подчеркнуть, что, несмотря на трудности переходного периода в нашей стране, российской геронтологии удалось пройти этап организацион-

ного оформления и восстановить и развить международное сотрудничество в различных направлениях.

Следует отметить, что в структуре отдельных обществ есть специальные группы или комитеты, ответственные за установление связей с другими национальными и международными объединениями, правительственными и неправительственными организациями, занятыми проблемами пожилых людей. В то же время связь Геронтологического общества при Российской академии наук с подобными организациями даже в пределах России налажена недостаточно. Это касается связей с законодательными и исполнительными органами Российской Федерации, в том числе с Министерством иностранных дел, Министерством здравоохранения и социальной защиты, играющими важную роль в международном сотрудничестве. Следует укрепить связи Геронтологического общества РАН с неправительственными организациями России, включая объединения социологов, ассоциации пожилых людей и добровольческие объединения, оказывающие помощь пожилым. Необходимо укрепление сотрудничества Геронтологического общества РАН со средствами массовой информации, а также установление постоянных перспективных отношений с финансовыми спонсорами.

Важным шагом укрепления международного сотрудничества явился прием Геронтологического общества РАН в МАГГ и включение в ее структуры, в том числе в секции Европейского регионального отделения. В настоящее время необходима активизация этих связей с большим вовлечением российских представителей в структурах МАГГ в разработку совместных программ, в особенности на региональном уровне, с участием представителей Совета Европы и ЕС. Целесообразно также укрепление сотрудничества с Региональным отделением Азии и Океании в МАГГ. Желательно чаще приглашать экспертов МАГГ для обсуждения научных и правительственных программ на разных уровнях. Наряду с членством в МАГГ Геронтологическое общество РАН стало устанавливать связи с другими международными организациями. Однако связи эти, к сожалению, еще носят во многом формальный характер и нуждаются в расширении и укреплении. Прежде всего это касается ведущих международных объединений.

За последние годы достигнут определенный прогресс в установлении связей Геронтологического общества РАН и с другими национальными геронтологическими объединениями. Прежде всего это касается связей с геронтологами СНГ. Восстановлены связи с геронтологами Украины, Белоруссии, Казахстана и Узбекистана, налаживаются постепенно и связи с геронтологами других стран-членов СНГ. Однако это сотрудничество требует организационного укрепления. Такое укрепление возможно как «наверху» — на уровне руководящих структур СНГ, так и «внизу» — путем установления «горизонтальных связей» геронтологов отдельных стран. На уровне руководящих структур СНГ целесообразным было бы создание Координационного комитета по проблемам пожилых, подобного существовав-

шему в рамках СЭВ. Перспективность создания такого органа доказана плодотворной работой подобного комитета по проведению Года пожилых людей в странах СНГ. Важным условием укрепления «горизонтальных связей» является содействие созданию в отдельных странах СНГ национальных геронтологических ассоциаций и их вступлению в МАГГ и другие глобальные объединения по проблемам пожилых. В свою очередь членство всех стран СНГ в МАГГ будет укреплять их связи между собой. Укреплению сотрудничества по проблемам пожилых в рамках СНГ могут способствовать средства массовой информации, которые могут повлиять на общественное мнение в пользу такого сотрудничества.

Описанные выше подходы могут быть использованы и для восстановления связей со странами Балтии, Центральной и Восточной Европы, а также КНР и другими странами бывшего социалистического лагеря. Важно наладить как межправительственное сотрудничество для подготовки общих соглашений по правам пожилых, так и сотрудничество неправительственных организаций. Особенно перспективно сотрудничество региональных объединений геронтологов России с геронтологами приграничных государств для решения общих проблем пожилых, связанных с этническими и географическими особенностями, а также экономическими факторами переходного периода.

Безусловны достижения российских геронтологов в создании информационной базы сотрудничества. За последние годы в России стали выпускать научные, научно-популярные журналы и информационные бюллетени по проблемам пожилых. В их редакционные советы входят зарубежные специалисты. Публикуемые материалы содержат ценную информацию о международном сотрудничестве в геронтологии. В свою очередь отечественные геронтологи входят в редакционные советы зарубежных журналов и публикуют в них статьи о состоянии и развитии отечественной геронтологии в различных областях. Следует отметить, однако, что в отечественных журналах публикуется сравнительно мало информации о работе других объединений по проблемам пожилых как в нашей стране, так и за рубежом. Необходимо увеличить количество публикуемых рецензий на книги, особенно зарубежные; статей, в том числе редакционных, с описанием зарубежного опыта решения проблем пожилых людей; статей зарубежных авторов.

Недостаточное внимание в отечественных журналах уделяется перспективам международного сотрудничества геронтологов СНГ. Между тем роль информации в установлении связей между различными специалистами трудно переоценить. Недаром американские геронтологи, стремясь к междисциплинарному сотрудничеству, первой своей задачей считали основание журнала по данному научному направлению. В деле объединения геронтологов СНГ такую роль мог бы сыграть «Вестник Геронтологического общества РАН». Учитывая популярность данного издания, целесообразно сделать «Вестник» центром информационных связей геронтологов СНГ. Необходимо ввести в нем рубрику, содержащую информацию по странам СНГ, приглашать к сотрудничеству с журналом геронтологов стран СНГ.

В целом надо больше внимания уделять средствам массовой информации. Для обмена объективной информацией важно разработать и использовать стандартные определения и термины.

В отношении использования электронных средств массовой информации в нашей стране сделаны только первые шаги. Некоторые ассоциации, в том числе Геронтологическое общество РАН, организовали собственные веб-сайты в Интернете. Однако широкого представительства различных организаций по данной проблеме пока нет, как нет пока и серьезных баз данных по геронтологии. Не организованы пока информационные сети геронтологов стран СНГ.

В области международного сотрудничества в научных исследованиях по геронтологии характерным является увеличение участия отечественных специалистов в зарубежных форумах, а также проведение крупных международных форумов в России, что свидетельствует о росте международного авторитета российских ученых. Однако степень участия отечественных специалистов различных регионов и учреждений является крайне неравномерной. Преобладают ученые из Москвы и Санкт-Петербурга, в первую очередь из ведущих геронтологических центров и институтов РАН и РАМН. Безусловно, следует активизировать участие в сотрудничестве ученых вузов и практических лечебно-профилактических учреждений. Неравномерно участие и в различных направлениях научных исследований. Наибольшим на международных форумах является представительство специалистов, занятых фундаментальными проблемами геронтологии, несколько меньше — клинической геронтологией. Сравнительно мало отечественных сообщений на международных форумах, посвященных проблемам подготовки кадров, организации гериатрической службы и социальной геронтологии. Следует отметить, что очень мало проводится совместных работ с зарубежными исследователями, в том числе из стран СНГ.

В то же время по отдельным направлениям исследований, в частности по проблемам «Рак и старение» и «Роль пептидных биорегуляторов в профилактике преждевременного старения», международное сотрудничество достигло достаточно высокого уровня — проводится много работ по совместным проектам, результаты которых публикуются в ведущих журналах и обсуждаются на международных конгрессах. Разработанные пептидные препараты вызывают интерес на международных выставках (Михайлова и др., 2005). Неслучайно на VI Европейском конгрессе МАГГ председателем Биологической секции ЕРО МАГГ был избран лидер в исследовании пептидной регуляции старения директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН В. Х. Хавинсон.

Недостаточный в целом уровень международного сотрудничества в научных исследованиях обусловлен различными обстоятельствами. Одним из них является нехватка финансовых средств. Из-за финансовых трудностей не все отечественные специалисты и делегаты стран с переходной экономикой могут приехать на международные симпозиумы и конгрессы за рубеж. Так, из 4086 делегатов 75 стран, приехавших на 17-й конгресс МАГГ в Ванкувере,

Россию представляли 10 делегатов, Украину и Азербайджан — по 4, Грузию — 2. То же касается делегатов стран Центральной и Восточной Европы: Польши (4), Чехии (3), Словакии (8), Румынии (7), тогда как из Бельгии, например, приехало 40 делегатов, из Китая — 155. Другой причиной является недостаточная координация исследований. В то же время участие в международных совместных исследованиях позволяет при экономии средств выйти на современный уровень молекулярно-генетических исследований механизмов старения, современный уровень проведения эпидемиологических исследований факторов риска преждевременного старения и разработку новых методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, связанных со старением. В этом плане целесообразно участие в международных проектах, разрабатываемых ООН, ВОЗ и региональными организациями, в частности ЕС. Необходимо активнее участвовать в международных грантах.

Как справедливо отмечают В. В. Безруков и соавт. (1988), большинство соисполнителей комплексных тем по геронтологии и гериатрии, проводившихся в различных республиках СССР и странах социалистического лагеря, стремятся к восстановлению научных связей. Примером является Институт геронтологии АМН Украины, восстановивший творческие контакты с коллегами из университета Земмельвейса (Будапешт), Пхеньянского объединенного госпиталя Красного Креста (КНДР), Хошиминским институтом охраны здоровья старых людей (Вьетнам), немецкими геронтологами. Одновременно расширяются связи института с коллегами из США, Японии, Испании, Израиля, Мальты. В то же время можно согласиться с мнением И. А. Максимовой (1997) о том, что возобновление творческих контактов между российскими учеными и учеными стран СНГ вызывает в настоящее время определенные трудности, так как взоры многих представителей науки бывших союзных республик устремлены на Запад. Тем не менее восстановление и развитие такого сотрудничества становится объективной необходимостью, особенно в рамках происходящего процесса укрепления связей стран-членов СНГ.

Для совместных исследований в рамках СНГ необходимо усиление научной координации в рамках создания совместных научных советов и их проблемных комиссий, организации целевых рабочих групп, совместных проектов по общим проблемам (одной из них являются последствия аварии на Чернобыльской АЭС) путем организации семинаров, конференций, симпозиумов, региональных конгрессов. Совместно ученые стран СНГ могли бы участвовать в международных проектах, например в упомянутых выше проектах исследования старения сельского населения и старения в крупных городах. Перспективным является участие в международных проектах по исследованию столетних.

Важным вопросом остается финансирование научных исследований по геронтологии в России. Предлагается использовать с этой целью конкурсное финансирование проектов в рамках уже существующих программ Российского фонда фундаментальных исследований, Российского фонда гуманитарных исследований, Миннауки (Анисимов, Лазебник, 1997). Желатель-

но участие отечественных геронтологов в конкурсах проектов, финансируемых из зарубежных источников.

В журнале «Nature» в 2004 г. опубликован интересный анализ соотношения расходов разных стран на научные исследования и соответствующей «отдачи» в виде научных публикаций (King, 2004). Автор проанализировал данные по 31 стране, включая страны Большой восьмерки и 15 стран Европейского союза. Особый интерес представляет оценка положения дел в российской науке по сравнению с другими странами. Первое место в мире по числу публикаций продолжают занимать США (37.46 и 34.86 % публикаций соответственно за 1993—1997 гг. и 1997—2001 гг.), за ними следуют Великобритания (9.29 и 9.43 %), Япония (8.69 и 9.28 %) и Германия (8.05 и 8.76 %). По этому показателю Россия (3.65 и 3.4 %) находится примерно на уровне Италии (3.67 и 4.05 %), и ее стремительно догоняет КНР (2.06 и 3.18 %). По количеству ссылок (цитированию), свидетельствующих о важности публикации, за упомянутые периоды порядок ранжирования лидирующих стран — примерно такой же, однако Россия (1.23 и 1.43 % всех ссылок) значительно отстает от стран Большой восьмерки, находится на уровне Израиля (1.25 и 1.33 %) и начинает уступать Китаю (0.95 и 1.56 %). По количеству цитирований в расчете на одну публикацию в ведущих 30 журналах за 1993—2002 гг. Россия (0.40) значительно уступает ведущим странам, находится на уровне Индии (0.40), уступая Ирану (0.44) и Китаю (0.51). Весьма информативным оказался показатель соотношения «интенсивности цитирования» (количество ссылок/уровень ВВП) и «интенсивности благополучия» (уровень ВВП на душу населения). По этому показателю безусловным лидером является Швейцария, за ней следуют Швеция и Израиль, затем страны Большой восьмерки (кроме России), а Россия находится на уровне Португалии. Все это свидетельствует о том, что уровень научных исследований в значительной степени определяется тем вниманием и, соответственно, объемом средств, который каждая страна вкладывает в науку. Автор справедливо отмечает, что в России после распада СССР резко снизился объем научных инвестиций. Характерно, что в последние годы наряду с государственными инвестициями все больше средств в науку вкладывает частный бизнес, в особенности в Великобритании, занимающей второе место после США по объему научных исследований. Таким образом, рост государственных и частных инвестиций является необходимым условием развития науки.

Как отметила Коллегия Минздрава России, в организации исследований по геронтологии в России имеются недостатки. Среди них выделено отсутствие должной координации и комплексирования исследований, выполняемых в учреждениях других ведомств; недостаточный объем фундаментальных исследований по изучению молекулярной и клеточной биологии старения, связанный с ограниченным финансированием и отсутствием современного оборудования; необходимость разработки современных методов диагностики старения, профилактики и лечения преждевременного старения, разработки медицинских стандартов (О состоянии..., 2002). Для решения всех

этих проблем необходимо международное сотрудничество. Коллегия Минздрава России поручила Управлению международного сотрудничества Минздрава России подготовить информацию о международном опыте по решению проблем геронтологии и гериатрии, а также включить в план работы мероприятия по взаимодействию с зарубежными общественными организациями, ООН, ВОЗ с целью обмена информацией по проблемам пожилых.

В области подготовки кадров произведен большой объем работы. Создана нормативная база для проведения учебной работы. Однако в основном ведется последипломное образование, нет полного цикла обучения гериатров, включающего как додипломное (в вузе), так и непрерывное последипломное образование.

В целом подготовка специалистов в России еще отстает от уровня некоторых передовых стран Запада, что подтверждается также результатами описанного выше глобального опроса, проведенного ВОЗ при участии Международной федерации медицинских студенческих организаций (Keller et al., 2002). В то же время следует отметить, что в России впервые в мире признана как научная специальность «геронтология и гериатрия».

В настоящее время важнейшей задачей является совершенствование додипломной и последипломной подготовки специалистов и приближение их к мировым стандартам. В частности, можно согласиться с И. В. Фокиным (2002), который считает упущением, что в Государственном образовательном стандарте высшего профессионального образования по специальности 03.13.00 «Социальная педагогика» проблемам оказания помощи пожилым уделяется недостаточное внимание. Об этих проблемах даже не упоминается в таких курсах этого стандарта, как «Социальная политика», «Социальная психология», «Методика и технология работы социального педагога», «Основы психологии семьи и семейного консультирования».

Желательно в процессе взаимодействия с зарубежными странами, в частности странами Европейского Сообщества, заключить соглашения о сотрудничестве в подготовке кадров и войти в международные комиссии по унификации подготовки кадров для взаимного признания дипломов и лицензий. Используя зарубежный опыт, необходимо наладить совместную подготовку кадров геронтологов стран СНГ, разработать общие стандарты обучения, организовать взаимное обучение специалистов, международные школы геронтологов СНГ. Необходимо учитывать зарубежный опыт при совершенствовании гериатрической службы. При этом надо учитывать особенности медицинского обслуживания пожилых, относящихся к разным этническим популяциям, сельскому и городскому населению. В этой области следует взаимодействовать с геронтологами приграничных стран. В частности, опыт подобной работы накоплен геронтологами Украины (Чайковская, 2000). Необходимо использование зарубежного опыта при разработке стандартов гериатрической оценки и лечения пожилых.

За последние годы наметился прогресс в социально-геронтологической работе в России. Государственные органы власти России реализуют ряд

важных программ, переходя от методов социального обеспечения к методам социальной защиты, как и в зарубежных странах. При этом Россия участвует в разработке и проведении важных международных мероприятий (например, Международного года пожилого человека). Однако надо совершенствовать нормативно-правовую базу медико-социальной помощи пожилым в России, которая отстает от мирового уровня, а многие принятые законы не исполняются или исполняются недостаточно эффективно (Пушкова, Беридзе, 2000).

В России значительно активизировалась и Церковь в оказании помощи пожилым, а пожилые стали более активно участвовать в работе Церкви и возрождении лучших религиозных традиций, включая нравственное воспитание и почитание родителей и старших. Появились посвященные этим церковным проблемам передачи на радио и телевидении, которые ведут представители Церкви. В рамках многопартийной системы многие партии стали уделять внимание проблемам пожилых, появилась даже Партия пенсионеров. Сами пожилые образуют разнообразные ассоциации. Созданы организации специалистов по социальным проблемам пожилых, такие как Союз социальных педагогов и социальных работников, Ассоциация работников социальных служб, Ассоциация социальных работников, Ассоциация преподавателей высших школ социальной работы, Ассоциация коллективов вузов и школ социальной работы и т. д. Появились печатные издания пенсионеров, проблемам пожилых посвящаются отдельные статьи и репортажи в средствах массовой информации. Таким образом, структура системы социальной работы с пожилыми приближается к мировым стандартам. В то же время надо усилить использование зарубежного опыта. Например, в США много внимания уделяется межпоколенному подходу. В нашей стране этот подход был впервые использован в тимуровском движении, когда пионеры-тимуровцы ухаживали за ветеранами труда и инвалидами. Однако после распада СССР тимуровская работа прекратилась, и лишь в середине 90-х годов в связи с 50-летием Победы стала возрождаться забота о ветеранах. К этому времени появились новые общественные молодежные организации, стало шириться движение волонтеров. По примеру и в сотрудничестве с американскими специалистами стали разрабатывать различные проекты с участием молодежи, в частности проект «Молодежная служба милосердия», «Медико-социальная помощь пожилым и старым людям — жертвам насилия» и т. д. (Фокин, 2002). Эти проекты участвовали в конкурсах программы «Укрепление здоровья населения России» по направлению «Поддержка программ медико-социальной помощи пожилым и старым людям». Эти проекты получили поддержку института «Открытое общество» (фонд Сороса). В последнее время по примеру США и других стран Запада социальная работа с пожилыми в России все более приобретает целенаправленно индивидуальный характер, учитывающий особенности каждого пожилого человека, его здоровья и психологии, социального и семейного положения, отношений с родными и близкими, круга интересов. Ведется работа по организации учебы родственников пожилых людей и волонтеров по уходу за ними, а также по созданию и расширению

системы образования пожилых, организации их досуга, удовлетворению интереса пожилых к религии.

Анализируя в целом роль международного сотрудничества в развитии геронтологии в России, следует отметить, что с учетом международного опыта и в соответствии с международными стандартами в нашей стране создана база для проведения научных исследований, подготовки кадров, работы гериатрической службы, оказания социальной помощи пожилым людям. Большую роль в этом сыграло образование Геронтологического общества РАН, его сотрудничество с МАГГ, создание федеральных координирующих научных советов, РНИИ геронтологии, СПбИБГ СЗО РАМН, международных центров оказания помощи пожилым и других правительственных и неправительственных организаций. В целом международное сотрудничество повышает уровень научных исследований и практических разработок, способствует обмену опытом между российскими и зарубежными специалистами, позволяет внедрять современные методы молекулярной биологии и геронтологических технологий в практику.

В то же время необходимо усиление международного сотрудничества российских специалистов во всех областях геронтологии и большая степень использования зарубежного опыта. В частности, в организационной области целесообразно расширение и совершенствование структуры Геронтологического общества РАН с вовлечением всех регионов России, образованием секций по направлениям, а также молодежной секции. На основе укрепления сотрудничества Геронтологического общества РАН с правительственными организациями (в том числе с Министерством здравоохранения и социального развития, Министерством иностранных дел) и неправительственными объединениями необходимо создание общей программы международного сотрудничества. Важно активизировать сотрудничество с международными организациями как на глобальном, так и на региональном уровне. При этом надо сотрудничать с правительственными и неправительственными организациями, средствами массовой информации и финансовыми спонсорами. Желательно устанавливать контакты с региональными организациями как на уровне их руководящих структур, так и на уровне членов этих организаций.

На глобальном уровне, помимо сотрудничества с ООН, ВОЗ и МАГГ, желательно устанавливать контакты с другими правительственными и неправительственными организациями. В межправительственных соглашениях следует учитывать проблемы оказания помощи пожилым людям. Что касается регионального сотрудничества, целесообразно интенсифицировать связи с европейскими организациями, в том числе ЕРО МАГГ и Европейским экономическим сообществом, подключаться к европейским проектам исследований типа ELSA и работе целевых групп, системам европейских грантов. Это будет способствовать гармонизации исследовательских методов и стандартов оказания медицинской помощи пожилым людям. При подготовке кадров следует более активно участвовать в системе международных школ, устанавливать контакты с европейскими организациями, регламентирующими обучение геронтологии.

Как известно, приоритетом для России является сотрудничество со странами СНГ. В рамках такого сотрудничества необходимо восстановление связей геронтологов этих стран. Инициативу работы в данном направлении могли бы взять на себя геронтологи России и Украины, имеющие наибольший опыт международного сотрудничества. Они могли бы способствовать созданию геронтологических объединений во всех странах СНГ, вовлечению их в международные организации, разработке единой программы подготовки кадров, проведения научных исследований и создания систем медико-социальной помощи пожилым. Важную роль при этом играет установление единого информационного пространства. Учитывая известное представление о том, что газета может быть коллективным организатором, целесообразно сделать информационный бюллетень «Вестник Геронтологического общества РАН» рупором геронтологов стран СНГ, введя в нем специальный раздел «Вести из стран СНГ». В дальнейшем целесообразно создание международного журнала геронтологов СНГ. Перспективным является создание в рамках СНГ постоянного Координационного совета по проблемам пожилых, который мог бы объединить усилия специалистов и привлечь в качестве спонсоров крупные отечественные компании и зарубежные фонды. Учитывая общие проблемы стран с переходной экономикой и сходные региональные проблемы, желательно восстановление и укрепление сотрудничества геронтологов стран СНГ, Балтии, Центральной и Восточной Европы, Китайской Народной Республики для обмена опытом в решении проблем пожилых людей.

Анализ состояния международного сотрудничества в геронтологии и вклада России показал, что в течение последнего десятилетия значительно укрепились международные связи российских и зарубежных геронтологов. Создана организационная база сотрудничества. Об этом свидетельствует создание Геронтологического общества РАН и включение его в состав Международной ассоциации геронтологии, а также создание в России геронтологических центров и научно-исследовательских институтов геронтологического профиля, активно участвующих в международном сотрудничестве.

Расширяется и совершенствуется информационное сотрудничество, чему способствует выпуск в России оперативных информационных вестников, периодических изданий, создание сайтов в Интернете. Отечественные геронтологи при поддержке международных организаций принимают участие в организации и проведении крупных международных форумов, в том числе в России. Из различных направлений международного научного сотрудничества наиболее весомым является вклад российских ученых в области фундаментальной (биомедицинской) геронтологии. В этом направлении выделяются работы по проблемам связи старения и рака, а также роли пептидных биорегуляторов в профилактике преждевременного старения. Участие зарубежных ученых в совместных исследованиях повышает уровень этих работ, особенно молекулярно-генетических исследований, и создает материально-техническую и финансовую базу для их проведения.

В области клинической геронтологии международное сотрудничество обеспечивает обмен опытом и внедрение современных медицинских стандартов с учетом «медицины, основанной на доказательствах», что повышает качество лечения пожилых больных. В области подготовки кадров международное сотрудничество обеспечивает внедрение современных стандартов образования, а также подготовку специалистов в международных школах и зарубежных научных центрах. В области социальной геронтологии участие отечественных специалистов в разработке и осуществлении международных программ ООН и ВОЗ улучшает положение пожилых людей в России.

Для интенсификации участия российских геронтологов в международном сотрудничестве необходима государственная программа, учитывающая опыт советских геронтологов в планировании и организации международных исследований и направленная на восстановление ранее существовавших связей и усиление взаимодействия со специалистами стран СНГ, Балтии, Центральной и Восточной Европы. Наряду с этим необходимо расширить участие российских геронтологов в международных проектах, осуществляемых под эгидой ООН, ВОЗ, ЕС и других крупных международных объединений. Несомненно, что избрание чл.-кор. РАМН В. Х. Хавинсона председателем Биологической секции ЕРО МАГГ в июле 2007 г. на VI Европейском конгрессе МАГГ будет способствовать дальнейшей интеграции российских ученых в мировую геронтологию.

Л и т е р а т у р а

Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. 468 с.

Анисимов В. Н., Соловьев М. В. Эволюция концепций в геронтологии. СПб.: Эскулап, 1999. 130 с.

Анисимов В. Н., Лазебник Л. Б. Состояние и перспективы развития геронтологической науки в России // Успехи геронтол. 1997. Т. 1. С. 9—15.

Безруков В. В., Чеботарев Д. Ф., Дупленко Ю. К. Киевский институт геронтологии: от основания до наших дней (к 40-летию института и 60-летию первой конференции по старению) // Клинич. геронтол. 1998. № 3. С. 3—8.

Бондаренко И. Н. Концепция Международного года пожилых людей — основа долговременных действий по улучшению положения пожилых людей // Медицинские и социальные вопросы в геронтологии: Сб. статей и докладов II Международного семинара по вопросам пожилых «Самарские лекции». Ч. I. Самара: Самарский дом печати, 1997. С. 7—9.

Бондаренко И. Н. Международный год пожилых людей в России // Вестник Геронтологического общества РАН. 1999. № 9 (21). С. 1.

Бондаренко И. Н., Лазарева В. С. Некоторые подходы к концепции социальной защиты пожилых людей на рубеже XXI века // Клинич. геронтол. 1998. № 4. С. 3—8.

Бондаренко И. Н., Лазарева В. С. Принципы ООН и перспективы организации социальной защиты пожилых граждан России // Успехи геронтол. 1999. Т. 3. С. 13—21.

Васильчиков В. М. Успехи и проблемы геронтологической службы системы социальной защиты населения // Успехи геронтол. 2004. Т. 13. С. 7—20.

Воробьев П. А. Новые аспекты в проблеме качества жизни пожилого человека // Клинич. геронтол. 1999. № 2. С. 3—8.

Вялков А. И., Шабалин В. Н. О Концепции здорового старения населения России // Геронтология и гериатрия. 2001. Вып. 1. С. 6—8.

Государственный доклад о положении граждан старшего поколения в Российской Федерации / Под общ. ред. Г. Н. Кареловой. Саратов: Полиграфический центр «ИППОЛиТ», 2003. С. 21—47.

Дартау Л. А., Захаров В. И., Белоконов О. В., Осипенко А. П. Пожилое население России и управление в сфере медико-социальной защиты // Успехи геронтол. 1998. Т. 2. С. 126—134.

Денисов И. Н., Сидорова И. С., Воробьев П. А., Горохова С. Г. Государственный образовательный стандарт по гериатрии. Подходы к созданию // Клинич. геронтол. 2000. № 7—8. С. 33—36.

Доклад Генерального Секретаря ООН «Towards the Second World Assembly on Ageing», представленный на Первую сессию подготовительного комитета Второй Всемирной ассамблеи по старению (<http://www.un.org/ageing/ecn52001pc2e.pdf>).

Доклад Мадридской ассамблеи (<http://ods-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N02/397/53/PDF/N0239753.pdf?OpenElement>).

Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 1998 г.: Жизнь в XXI столетии — что нас ожидает: Доклад Генерального директора ВОЗ. Женева, 1998. 273 с.

Дупленко Ю. К. Старение. Очерки развития проблемы. Л.: Наука, 1985. 192 с.

Лазебник Л. Б. Задачи по подготовке гериатрических кадров в России // Клинич. геронтол. 2003. Т. 6. № 7—8. С. 3—5.

Мадридский план действий (<http://ods-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N02/397/53/PDF/N0239753.pdf?OpenElement>).

Максимова И. А. Развитие фундаментальных физиологических исследований в условиях реформирования научно-технической политики: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1997.

Маругина И. В. Первая общегородская конференция социальных работников учреждений здравоохранения // Вестн. Геронтологического общества РАН. 1999. № 4. (16). С. 2.

Маругина И. В. История становления социальной работы в России // Успехи геронтол. 2001. Т. 7. С. 37—41.

Маругина И. В. Социальная работа в условиях городского гериатрического центра // Вестн. Геронтологического общества РАН. 2000. № 1 (23). С. 4—5.

Михайлова О. Н. Подготовка специалистов по гериатрии в Европе // Успехи геронтол. 2000. Т. 4. С. 165—170. С. 165—170.

Михайлова О. Н., Анисимов В. Н., Сидоренко А. В. Развитие геронтологии в России: роль международного сотрудничества. СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2005. 240 с.

Некрасов А. Я. Международное сотрудничество в решении социальных проблем пожилых // Старшее поколение. 1996. № 1. С. 8—9.

О состоянии и развитии научных исследований в области геронтологии в Российской Федерации: Решение Коллегии Минздрава России. 25 июня 2002 г. // Вестн. Геронтологического общества РАН. 2002. № 8. (50). С. 2.

Политическая декларация. Ст. 6. <http://ods-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N02/397/53/PDF/N0239753.pdf?OpenElement>.

Пушкова Э. С. Современные возможные направления развития социальной геронтологии // Успехи геронтол. 2001. Вып. 7. С. 110—114.

Пушкова Э. С., Беридзе А. А. Нормативно-правовая база медико-социальной помощи пожилым в России: состояние и перспективы развития // Клинич. геронтол. 2000. Т. 6. № 5—6. С. 52—56.

Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН. UNGA 34/58. Ноябрь 1979.

Сидоренко А., Эндриус Г. ООН возглавляет Программу исследований старения в XXI столетии // Успехи геронтол. 2000. Т. 4. С. 7—13.

Социальная работа с пожилыми в США: Сб. статей / Сост. В. А. Фокин (отв. ред.), И. В. Фокин, Н. А. Шайдено. Тула: Изд-во Тульского гос. пед. ун-та им. Л. Н. Толстого, 2002. 308 с.

Толченков Б. А., Введенская И. И., Введенская Е. С., Исаев А. П. Геронтологическая служба территории и пути интеграции медицинской и социальной помощи пожилым // Успехи геронтол. 1997. Т. 1. С. 93—98.

Фокин И. В. Американский опыт социально-геронтологической работы и возможности его использования в России // Социальная работа с пожилыми в США / Сост. В. А. Фокин (отв. ред.) и др. Тула: Изд-во Тульского гос. ун-та, 2002. С. 261—282.

Фокин В. А., Фокин И. В. Ресурсы Интернета по вопросам геронтологии и социальной работы с пожилыми людьми в США // Успехи геронтол. 2004. Т. 15. С. 125—127.

Фокин В. А., Фокин И. В. Социальные теории старения в США: развитие и современное состояние // Успехи геронтол. 2002. Т. 9. С. 22—29.

Хавинсон В. Х., Романов В. В., Коровин А. Е., Ульянкина Т. В. Коренчевский Владимир Георгиевич — выдающийся отечественный геронтолог и патофизиолог, профессор Императорской военно-медицинской академии // Клинич. патофизиология. 2002. № 1. С. 60—64.

Чайковская В. В. Организация медицинской и социальной помощи сельским жителям пенсионного возраста // Пробл. старения и долголетия. 2000. Т. 9, № 1. С. 69—77.

Эндрюс Г. Р. Новый взгляд на старение в Международный год пожилых людей // Успехи геронтол. 1999. Т. 3. С. 7—12.

Эндрюс Г. Р. Стратегические направления работы Международной ассоциации геронтологии // Успехи геронтол. 2001. Т. 8. С. 7—13.

Пиетилия И., Дорофеев В., Похъялайнен П. Состояние здоровья, функциональные возможности и использование услуг медицинской и социальной служб пожилыми лицами, проживающими в Санкт-Петербурге // Успехи геронтол. 2002. Т. 9. С. 30—41.

Пожилые люди в Российской Федерации: положение, проблемы, перспективы. Национальный доклад. М.: Права человека, 2002. 56 с.

Эндрюс Г. Р. Новый взгляд на старение в Международный год пожилых людей // Успехи геронтол. 1999. Т. 3. С. 7—12.

Эндрюс Г. Р. Стратегические направления работы Международной ассоциации геронтологии // Успехи геронтол. 2001. Т. 8. С. 7—13.

Andrews G. R., Sidorenko A. V., Gutman G. et al. Research on ageing: priorities for the European region // Успехи геронтол. 2006. Т. 18. С. 7—14.

Andrews G. R., Sidorenko A., Andrianova L. F., Anisimov V. N. et al. The United Nation research agenda on ageing for the 21st century // Успехи геронтол. 2001. Т. 7. С. 7—25.

Anisimov V. N. Experimental research on ageing in Russia // Exp. Gerontol. 2001. Vol. 26. P. 935—946.

Anisimov V. N., Lazebnik L. B. Current status and perspectives of gerontology in Russia // Aging. Clin. Exp. Res. 2000. Vol. 12. P. 53—58.

Butler R. N. Report and commentary from Madrid: The United Nations World Assembly on Ageing // J. Gerontology: Medical Sciences. 2002. Vol. 57A. P. M770—M771.

Freeman J. T. Aging: Its History and Literature. N. Y., London: Human Sciences Press, 1979. 161 p.

International Rural Aging Project 1997—2001 // IAG Newsletter. 1999. Vol. 3. P. 5.

Kalache A., Gatti A. Active ageing: a policy framework // Успехи геронтол. 2003. Т. 11. С. 7—18.

Keller I., Makipaa A., Kalensher T., Kalache A. Global survey on geriatrics in the medical curriculum. Geneva: WHO, 2002. 59 p.

Khavinson V. Kh., Mikhailova O. N. Health and aging in Russia // Global Health and Global Aging / Eds M. Robinson, W. Novelloi, C. Pearson, L. Norris. San Francisco: Jossey-Bass, 2007. P. 226—237.

King D. A. The scientific impact of nations // Nature. 2004. Vol. 430. P. 311—316.

Metchnikoff E. Etudes sur la nature humaine: Essai de philosophie optimiste // Paris: Masson & Cie, 1903. 399 p.

Napalkov N., Veras R. Healthy ageing: concepts, promotion and measurement / International Symposium on Aging and Health: A Global Challenge for the 21st Century. WHO Centre for Health Development. Kobe, 1998. P. 11—28.

Older Persons in Countries with Economies in Transition: Designing a Policy Response. United Nations (ST/ESA/248). N. Y., 1997.

Rodwin V. G., Gusmano M. K. The World Cities Project: rationale, organization, and design for comparison of megacity health systems // J. Urban Health. 2002. Vol. 79. P. 445—463.

Sidorenko A. V., Mikhailova O. N., Anisimov V. N. Implementation of the Madrid International Plan of Action on Aging: The role of research // Arch. Gerontol. Geriatr. 2007. Vol. 44. Suppl. P. 365—370.

Tesh-Romer C., Motel-Klugebiel A., Kondratovich H.-J. Family solidarity and quality of life of the elderly: European perspectives // Abstr. Valencia Forum. Spain, 2002. P. 53.

The Encyclopedia of Aging / G. L. Maddox, Editor-in-Chief. N. Y.: Springer Publishing Company, 1987. 890 p.

United Nations. Report of the World Assembly on Ageing IPA 1/para. 32. N. Y.: United Nations, 1982.

United Nations. Report of the Secretary-General on «Global targets on ageing for the year 2001: a practical strategy. N. Y.: United Nations, 1999.

United Nations. Report of the World Summit for Social Development. Copenhagen. Document A/CONF. N 166/9. 6—12 March 1995.

United Nations. UN Principles for Older Persons, UN General Assembly (resolution 46/91). N. Y.: United Nations, 1991.

Verhaar H. J., Becker C., Lindberg O. I. European Academy for Medicine of Ageing: a new network for geriatricians in Europe // Age Ageing. 1998. Vol. 27. P. 93—94.

Walker A., Naegele G. Politics of old Age in Europe. Rethinking Ageing, 1999. 240 p.

World Health Organization. Health for All in the 21st Century. Geneva: WHO, 1998. 244 p.

World Health Organization. Health of the Elderly. Tech. Rep. Ser. 1989. N 779. 115 p.

Глава 22

ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ГЕРОНТОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

О, я недаром в этом мире жил!
И сладко мне стремиться из потемок,
Чтоб, взяв меня в ладонь, ты, дальний мой потомок,
Доделал то, что я не довершил.

Николай Заболоцкий

22.1. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ГЕРОНТОЛОГИИ В РОССИИ

Если бы все прошедшее было настоящим, а настоящее продолжало существовать наряду с будущим, кто был бы в силах разобрать, где причины и где следствия?

Козьма Прутков. Плоды раздумий

В ряде работ последних лет был дан анализ состояния геронтологической науки в России и были намечены некоторые перспективы ее развития на ближайшие годы (Комаров и др., 1996; Анисимов, Лазебник, 1997; Лихницкая, Бахтияров, 1997; Anisimov, Lazebnik, 2000; Anisimov, 2001; Анисимов, 2003, 2007).

В истории становления и развития отечественной геронтологии можно выделить несколько узловых моментов. Прежде всего это выход в свет книги И. И. Мечникова «Этюды оптимизма» (1903), в которой был впервые введен термин «геронтология» и заложены ее основы как научной дисциплины о биологии и физиологии старения. В 20-е годы XX века работами Н. А. Белова, А. А. Богданова, С. А. Воронова, М. С. Мильмана, И. И. Шмальгаузена был пробужден интерес к исследованию как самих процессов старения организма, так и поставлен вопрос о возможности увеличения продолжительности жизни животных и человека. 30—40-е годы характеризуются становлением первых отечественных геронтологических школ в стране — киевской и харьковской (А. А. Богомолец, А. В. Нагорный, И. Н. Буланкин) и ленинградской (З. Г. Френкель, Э. С. Бауэр, В. Г. Баранов). В 1938 г. в Киеве состоялась первая научная конференция по проблемам старения. В 1957 г. в Ленинграде по инициативе З. Г. Френкеля создается первое в стране городское научное общество геронтологов и гериатров (Лихницкая, Бахтияров, 1997). В этом же году в Москве организуется геронтологическая секция Московского общества испытателей природы (МОИП) (Alpatov, 1965). В 1958 г. были организованы НИИ геронтологии АМН СССР в Киеве и на его базе научные советы АМН и АН СССР по геронтологии (Безруков и др., 1998). В 1963 г. в Киеве состоялась 1-я Всесоюзная конференция (съезд) по геронтологии и гериатрии и учреждено Всесоюзное научно-ме-

дицинское общество геронтологов и гериатров, успешно функционировавшее до конца 80-х годов. Создается научный совет АМН СССР по геронтологии и гериатрии, который вместе с секцией «Биологические и социальные основы старения» объединенного Научного совета АН и АМН СССР по физиологии человека координировал исследовательскую работу во всех республиках. В 1970 г. в Киевском институте усовершенствования врачей открывается первая в стране кафедра геронтологии и гериатрии. Формируется сеть гериатрических организационно-методических кабинетов при учреждениях здравоохранения, разрабатывается и осуществляется с 1981 по 1990 г. долгосрочная общесоюзная комплексная программа научных исследований по геронтологии и гериатрии. Этот период характеризуется активным развитием геронтологии как на Украине (Д. Ф. Чеботарев, В. В. Фролькис, В. Н. Никитин), так и в других регионах страны — в Ленинграде (И. И. Лихницкая, Н. С. Косинская, М. Д. Александрова, В. М. Дильман), Москве (И. А. Аршавский, Н. М. Эмануэль, Б. Ф. Ванюшин, И. В. Давыдовский, Л. В. Комаров), Тбилиси (Н. Н. Кипшидзе), Кишиневе (В. Х. Анестеади), Минске (Т. Л. Дубина). Важную роль сыграли организованные Н. М. Эмануэлем семинары «Фундаментальные проблемы старения» (1970—1984). Состоялись четыре Всесоюзных съезда (1972, 1976, 1982, 1988), была организована первая в России кафедра гериатрии в Ленинградском ГИДУВе (1986), начал выходить всесоюзный (впоследствии украинский) журнал «Проблемы старения и долголетия» (Киев, 1990). Основные этапы развития отечественной геронтологии до середины 80-х годов прошлого века наиболее полно отражены в монографии Ю. К. Дупленко (1985).

Распад СССР привел к полной дезинтеграции всесоюзных структур и практически полному прекращению систематических исследований по геронтологии и гериатрии на территории Российской Федерации. Практически заново пришлось создавать как объединения специалистов, так и научно-исследовательские и практические учреждения этого профиля. В Нижнем Новгороде создается первый областной геронтологический центр (1989), в Санкт-Петербурге — городской гериатрический центр (1994). В 1992 г. в Санкт-Петербурге был организован Институт биорегуляции и геронтологии. В 1992 г. по инициативе к. м. н. Л. Д. Иткиной создается московская (позднее — межрегиональная) ассоциация «Геронтология и гериатрия», объединившая главным образом практических врачей, работающих в области гериатрии.

Переломным моментом в новейшей истории российской геронтологии стал созыв по инициативе Санкт-Петербургского научного общества геронтологов в марте 1994 г. в Санкт-Петербурге Всероссийской учредительной конференции «Медицинские и социальные аспекты геронтологии и гериатрии», на которой было учреждено Геронтологическое общество, в ноябре 1995 г. получившее статус учреждения при Российской академии наук (постановление Президиума РАН № 241 от 28 ноября 1995 г.) и объединившее ведущих ученых-геронтологов и гериатров страны вне зависимости от их

ведомственной принадлежности. В 1994 г. была создана кафедра геронтологии и гериатрии Российской медицинской академии последипломного образования в Москве. В 1995 г. приказом Минздрава РФ утверждена новая врачебная специальность «врач-гериатр», вышли первый номер журнала «Клиническая геронтология» (Москва) и руководство для врачей «Практическая гериатрия» (Самара). В 1996 г. Геронтологическое общество вошло в состав Европейского отделения Международной ассоциации геронтологии. В том же году на базе Самарского областного госпиталя ветеранов войн был открыт НИИ «Международный центр по проблемам пожилых» (в 2007 г. институт был реорганизован в Гериатрический центр). С 1996 г. начал регулярно выходить «Вестник Геронтологического общества РАН». В 1997 г. в Москве организован Российский НИИ геронтологии Минздрава РФ, в РАМН впервые состоялись выборы по специальности «геронтология и гериатрия» (В. С. Гасилин). В августе 1997 г. на XVI Всемирном конгрессе геронтологии в Аделаиде (Австралия) Геронтологическое общество принято в Международную ассоциацию геронтологии (МАГ), а его представители вошли в Совет МАГ. В 1997 г. вышли из печати учебник «Геронтология и гериатрия» (Котельников и др., 1997), первый номер журнала «Успехи геронтологии» (Санкт-Петербург) и первый номер журнала «Психология зрелости и старения» (Москва), начал выходить реферативный сборник «Геронтология и гериатрия». В 1998 г. создан и начал работать Межведомственный научный совет по геронтологии и гериатрии РАМН и МЗ РФ, на базе областных госпиталей ветеранов войн организованы Международные центры по делам пожилых в Ульяновске и Ярославле. В 1999 г. состоялся Первый российский съезд геронтологов и гериатров. Важную роль в развитии гериатрической службы страны сыграл приказ Минздрава РФ № 297 от 28 июля 1999 г. «О совершенствовании организации медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возраста в Российской Федерации», которым предусматривается организация во всех регионах страны гериатрических центров, отделений медико-социальной помощи пожилым в амбулаторно-поликлинических учреждениях и ряд других важных организационных мероприятий, включая меры по подготовке кадров и повышению их квалификации. В 2000 г. в Санкт-Петербурге прошел 2-й Европейский конгресс по биogerонтологии, собравший более 300 участников из 33 стран мира. В журнале «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» введен постоянный раздел «Биogerонтология». С 2001 г. ежегодно выходит издаваемый РНИИ геронтологии альманах «Геронтология и гериатрия».

В июне 2002 г. в Москве состоялся 6-й Европейский конгресс по клинической геронтологии, а в октябре 2003 г. также в Москве — 2-й съезд геронтологов и гериатров России. Крупнейшим событием европейской и российской геронтологии стал 6-й Европейский конгресс МАГГ (5—8 июля 2007 г., Санкт-Петербург), в котором приняли участие более 1000 делегатов из 70 стран.

Хронология важнейших событий в становлении современной российской геронтологии приведена в табл. 22.1.

Таблица 22.1

Хронология становления отечественной геронтологии

Год	Событие
1957	Создание Ленинградского научного общества геронтологов и гериатров Организация геронтологической секции Московского общества испытателей природы (МОИП)
1958	Организация НИИ геронтологии АМН СССР (Киев)
1963	1-я Всесоюзная конференция (съезд) геронтологов и гериатров Учреждение Всесоюзного научно-медицинского общества геронтологов и гериатров
1970—1984	Семинары «Фундаментальные проблемы старения» (Москва)
1986	Организация кафедры гериатрии в Ленинградском ГИДУВе
1989	Организация Нижегородского областного гериатрического центра
1991	Выход первого номера журнала «Проблемы старения и долголетия» (Киев)
1992	Создание Московской (впоследствии Межрегиональной) ассоциации «Геронтология и гериатрия» Организация Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии (с 1999 г. — в составе СЗО РАМН)
1994	Всероссийская учредительная научно-практическая конференция «Медицинские и социальные аспекты геронтологии и гериатрии» (Санкт-Петербург) Учреждение Геронтологического общества при РАН Организация Санкт-Петербургского гериатрического (медико-социального) центра Организация кафедры геронтологии и гериатрии в РМАПО (Москва)
1995	Утверждение врачебной специальности «врач-гериатр» Выход первого номера журнала «Клиническая геронтология» (Москва) Учреждение ежегодной премии Геронтологического общества РАН молодым ученым России за лучшую работу по геронтологии
1996	Организация Самарского НИИ «Международный центр по проблемам пожилых» Выход первого номера «Вестника Геронтологического общества РАН» (Санкт-Петербург) Выход первого номера научно-популярного журнала «Старшее поколение» (Самара)
1997	Геронтологическое общество РАН принято в Международную ассоциацию геронтологии Организация Российского НИИ геронтологии Минздрава РФ (Москва) Выход первого номера журнала «Успехи геронтологии» (Санкт-Петербург) Выход первого номера журнала «Психология зрелости и старения» (Москва) Выход первого номера реферативного журнала «Геронтология и гериатрия» (Москва) Первые выборы по специальности «геронтология и гериатрия» в РАМН

Таблица 22.1 (продолжение)

Год	Событие
1998	Организация Межведомственного научного совета по геронтологии и гериатрии РАМН и Минздрава РФ
	Организация Международных центров по проблемам пожилых в Ульяновске и Ярославле
1999	1-й Российский съезд геронтологов и гериатров (Самара)
	Выход учебника «Геронтология и гериатрия» (Самара)
	Организация секции «Геронтология и гериатрия» Ученого совета Минздрава РФ
2000	2-й Европейский конгресс по биogerонтологии (Санкт-Петербург)
2001	Организация Института социальной геронтологии при Московском государственном социальном университете
	1-й съезд геронтологов и гериатров Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск)
	Европейская школа по онкологии «Рак у пожилых: достижения и перспективы» (Москва)
	Учреждение научной специальности 14.00.53 «геронтология и гериатрия»
	Организация двух диссертационных советов по защите докторских и кандидатских диссертаций по геронтологии и гериатрии (Москва, Санкт-Петербург)
2002	6-й Европейский конгресс по клинической геронтологии (Москва)
	Решение Коллегии Минздрава РФ от 25 июня 2002 г. «О состоянии и развитии исследований в области геронтологии в Российской Федерации»
2003	II съезд геронтологов и гериатров России (Москва)
2004	Создан диссертационный совет по геронтологии и гериатрии при Научном центре клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения РАМН в Новосибирске
	Высшая аттестационная комиссия Минобразования РФ впервые присвоила ученое звание «профессор» по специальности «геронтология и гериатрия»
2005	Вторая Международная школа по геронтологии и гериатрии (Санкт-Петербург)
2007	6-й Европейский конгресс Международной ассоциации геронтологии и гериатрии (Санкт-Петербург)
	Третья Международная школа по геронтологии и гериатрии (Санкт-Петербург)

22.2. ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ В РОССИИ

Нам кем-то высшим подвиг дан,
И спросит властно он отчета.
Трудись, пока не лег туман,
Смотри: лишь начата работа!

Валерий Брюсов

В России с учетом международного опыта также создается унифицированная система гериатрического образования, для чего, в частности, организируются кафедры геронтологии и готовятся нормативные документы (Михайлова и др., 2005). Преподавание геронтологии в России рассматривалось учебными планами с 1993 г., а специальность «врач-гериатр» утверждена приказом МЗ и МП РФ № 33 в 1995 г., хотя еще в 1977 г. был издан приказ Минздрава СССР «О создании в медицинских институтах и институтах усовершенствования врачей кафедр гериатрии с целью подготовки кадров врачей-гериатров». Создание системы подготовки кадров в СССР началось с последиplomного образования. В 1970 г. на базе НИИ геронтологии АМН СССР была создана первая в стране кафедра геронтологии и гериатрии Киевского института усовершенствования врачей, а в 1986 г. была организована первая в Российской Федерации кафедра гериатрии в Ленинградском ГИДУВе, где еще в 1980 г. был открыт цикл гериатрии при кафедре терапии. Важность создания системы подготовки кадров всех уровней (врачей, фельдшеров и медицинских сестер) в области гериатрии отмечена в приказе Минздрава РФ № 297 от 28.07.1999 «О совершенствовании организации медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возрастов в Российской Федерации».

В 1994 г. на базе факультета усовершенствования врачей Московского медицинского стоматологического института начала работу кафедра геронтологии, которая в 1995 г. была переподчинена РМАПО. На кафедре были разработаны: квалификационные требования к врачу-гериатру (1995, вторая редакция 1998); Положение о враче-гериатре (1996, вторая редакция — 1998); квалификационные тесты по специальности врач-гериатр (1996, вторая редакция — 1998); унифицированная программа последиplomного обучения врачей по геронтологии и гериатрии (1997). На основе этих документов в Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова разрабатывался «Стандарт подготовки врача-гериатра».

Согласно разработанным требованиям на основе обобщения мирового опыта гериатрическое образование в России должно быть многоуровневым и многоцелевым (Лазебник и др., 2000; Лазебник, 2003). Додипломное обучение фундаментальной, социальной, медицинской геронтологии и геронотехнологиям следует проводить в течение всего курса обучения студентов лечебных и стоматологических факультетов медицинских вузов практически на всех кафедрах с помощью унифицированной сквозной программы

преподавания. Последипломное образование врачей должно включать: общее усовершенствование по гериатрии, социальной геронтологии и профилактике ускоренного старения (для врачей общей практики, участковых врачей и врачей терапевтического профиля, работающих с пожилыми) в течение 144 академических часов; первичную специализацию по специальности «гериатрия» (для персонала гериатрических центров, больниц и отделений медико-социального ухода) продолжительностью не менее 144 ч; аттестационные циклы для сертифицированных специалистов — 72—144 ч; тематическое усовершенствование по отдельным разделам геронтологии для организаторов здравоохранения и «узких» специалистов. Необходимо также обучать медицинской, социальной и психологической реабилитации и геронтотехнологиям медицинских работников среднего звена.

Последипломную подготовку кадров по геронтологии и гериатрии, наряду с кафедрой геронтологии РМАПО в Москве, проводят и в других учреждениях. Так, на базе Российского НИИ геронтологии работает кафедра геронтологии и гериатрии со специальным курсом трансфузиологии Российского государственного медицинского университета, в Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова работает кафедра гериатрии и гематологии. На кафедре геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургской академии последипломного образования основное направление — преподавание клинической гериатрии и медико-социальной экспертизы и реабилитации лиц пожилого и старческого возраста. Проводятся циклы усовершенствования для врачей-гериатров и терапевтов со сдачей экзамена на сертификат специалиста-гериатра, а также для среднего медицинского персонала на сертификат медицинской сестры гериатрического профиля. Сотрудники кафедры проводят большую научную и клиническую работу по проблемам возрастной патологии сердечно-сосудистой, пищеварительной систем и почек (Арьев, 2001). В Санкт-Петербурге лицензию на право ведения образовательной деятельности в сфере профессионального (послевузовского и дополнительного образования) по геронтологии и гериатрии получил также ИБГ СЗО РАМН. Кафедры или курсы геронтологии и гериатрии работают в медицинских вузах Екатеринбурга, Йошкар-Олы, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Ростова-на-Дону, Ярославля и других городов России.

Что касается додипломной подготовки, то прежде всего надо отметить большую работу в этом направлении кафедры гериатрии Самарского государственного медицинского университета. Кроме того, курсы по геронтологии и/или гериатрии проводятся более чем в 10 медицинских вузах. В частности, в СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова организован элективный цикл по геронтологии и гериатрии для студентов 6-го курса. Цикл включает проведение лекций по демографии и географии старения, теориям и механизмам старения, геропротекторам, связи старения и рака, основным положениям гериатрии, особенностям диагностики заболеваний в гериатрической практике, особенностям питания в пожилом и старческом возрасте. Практические занятия включают ознакомление с организацией и проведением медико-социальной помощи пожилым, участие в их лечении. В СПбГУ на кафедре генетики и

селекции биолого-почвенного факультета и на медицинском факультете для студентов и магистров читаются курсы лекций по геронтологии.

Важной задачей является организация системы подготовки среднего медицинского персонала. В 1997 г. введен в действие государственный образовательный стандарт среднего профессионального образования по специальности «сестринское дело», где вопросы геронтологии и гериатрии планируется преподавать в рамках предметов «Этапы жизнедеятельности человека и медицинские услуги различным группам населения» (1-й год обучения) и «гериатрия» (3-й год обучения). На изучение вопросов геронтологии и гериатрии учебным планом отводится 70 часов. Подобная подготовка медицинских сестер начата в некоторых регионах. Так, при участии ведущих специалистов Санкт-Петербургского городского гериатрического центра и факультета семейной медицины МАПО подготовлены программы и осуществляется обучение медицинских сестер по гериатрии в Санкт-Петербургском медицинском колледже № 2. В процессе обучения используется опыт и методическая поддержка специалистов из США, Англии и Финляндии.

Параллельно с обучением геронтологии и гериатрии медицинских работников начиная с 1992 г. стала развиваться подготовка кадров в области социальной работы (Маругина, 2001). Она осуществляется в соответствии с государственными образовательными стандартами высшего профессионального образования по специальностям 35.05.00 «социальная работа» и 03.13.00 «социальная педагогика». В стандарте «Социальная работа» есть специальная дисциплина «Социальная геронтология». Демографические аспекты включены в курс «Социальная политика», вопросы охраны прав пенсионеров — в курс «Правовое обеспечение социальной работы», гендерные вопросы пожилых — в курс «Гендерология и феминология». В государственном образовательном стандарте отмечено, что профессиональная социальная работа включает социальную защиту населения, работу с различными социальными, поло-возрастными, этническими группами, с отдельными лицами, нуждающимися в социальной помощи и защите. Базовая образовательная программа включает гуманитарные, социально-экономические и естественно-научные дисциплины. В целом такая подготовка носит интегративный и междисциплинарный характер. Курсы по последипломной подготовке социальных работников в области геронтологии развернуты в различных государственных университетах.

Примером подготовки кадров медицинских и социальных работников является Республика Башкортостан, где преподавание клинической и социальной геронтологии ведется в Институте последипломного образования медуниверситета, Башкирском государственном университете, медицинских училищах и колледжах (Мухаметшин, 2000). В течение нескольких лет успешно осуществляется подготовка специалистов по социальной геронтологии в Поморском государственном университете им. М. В. Ломоносова в Архангельске.

Новым этапом в подготовке кадров явилось проведение в России международных школ по различным направлениям геронтологии. Учитывая

большой интерес в России к проблеме гериатрической онкологии и вклад отечественных ученых в развитие этой проблемы, в ноябре 2001 г. в Российском онкологическом научном центре (РОНЦ) им. Н. Н. Блохина РАМН (Москва) была проведена Европейская школа по онкологии «Рак у пожилых: достижения и перспективы». В 2002, 2004 и 2007 гг. в Городском гериатрическом центре Санкт-Петербурга проходили занятия международной школы по геронтологии и гериатрии, организованные Международным институтом старения ООН (Мальта), Санкт-Петербургским институтом общественного здравоохранения при МАПО и Городским гериатрическим центром.

Прекрасным примером международного сотрудничества в области подготовки кадров являются совместные проекты Финляндии и Санкт-Петербурга «Подготовка кадров гериатрической службы» и «Развитие гериатрического обслуживания в Санкт-Петербурге», согласно которым курсы специализации по геронтологии в Финляндии (в г. Турку и г. Тампере) проходят врачи, медицинские сестры и социальные работники Санкт-Петербурга.

Важной базой для подготовки кадров является издание отечественных учебных руководств. Первым таким руководством для врачей явилась «Практическая гериатрия» (Самара, 1995), затем вышел в свет учебник «Геронтология и гериатрия», подготовленный сотрудниками Самарского государственного медицинского университета и изданный в 1997 г. (Котельников и др., 1997), учебник для вузов «Основы гериатрии. Антропологические аспекты» (Хрисанфова, 1999). Следует отметить также учебники «Социальная геронтология» (Альперович, 2004; Яцемирская, Беленькая, 2003), учебные пособия по социальной психологии старения (Краснова, 2001; Краснова, Лидерс, 2002), руководство «Практическая гериатрия» под ред. Л. Б. Лазебника (Практическая гериатрия., 2002), «Гериатрия в лекциях» под ред. П. А. Воробьева (2002), «Руководство по геронтологии» под ред. В. Н. Шабалина (2005) и «Руководство по геронтологии и гериатрии» в 4-х томах под ред. В. Н. Ярыгина и А. А. Мелентьева (2003, 2005). Ценным пособием для студентов и врачей является «Словарь терминов по социальной геронтологии» (1999). Начали переводить на русский язык зарубежные учебные руководства. Появляются руководства, учитывающие зарубежный опыт, в частности опыт США и Великобритании (Социальная работа..., 2002; Краснова, Лидерс, 2002).

Перспективным направлением является дистанционное обучение с помощью Интернета. Так, центр «Сострадание» в рамках проекта «Обучение персонала по уходу за престарелыми», финансируемого фондом «Евразия», организовал в сети Интернет веб-сайт (www.openweb.ru/gerocomp), включающий 6 рубрик с информацией по вопросам медико-социальной помощи. Одна из этих рубрик — «Образование» содержит материалы по социальной работе, которые предполагается использовать для дистанционного обучения социальных работников Сибирского региона (Карюхин, 1999). Региональный общественный фонд помощи престарелым «Доброе дело» открыл сайт www.dobroedelo.ru, материалы которого ориентированы на персонал

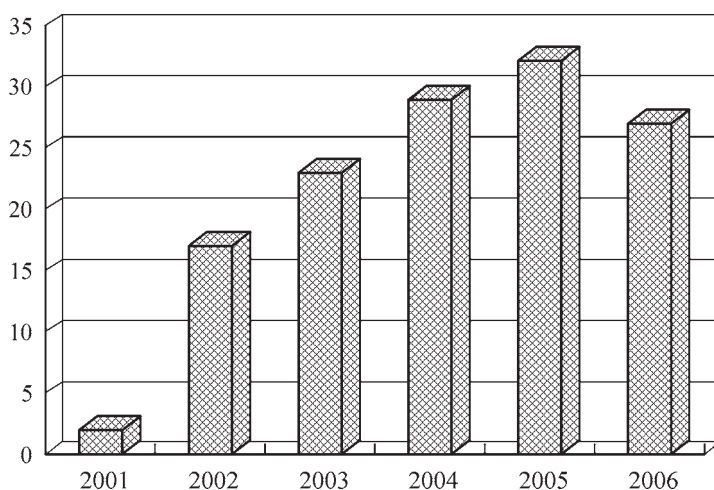


Рис. 22.1. Динамика числа защищенных диссертаций по специальности 14.00.53 (геронтология и гериатрия) в 2001—2006 гг.

По оси абсцисс — годы; по оси ординат — число защищенных диссертаций.

НКО (некоммерческих организаций) сферы социальной и медицинской помощи пожилым и старым людям, студентов социальных вузов, всех, кто интересуется проблемами социальной геронтологии. На основе сайта создан Виртуальный ресурсный центр геронтологических НКО (некоммерческих организаций) с возможностями дистанционного обучения (www.dobroedelo.ru/vrc).

Необходимым условием развития отечественной геронтологии является подготовка научных кадров. Важным этапом международной системы подготовки ученых-геронтологов должно явиться признание научной специальности «геронтология и гериатрия».

По инициативе Геронтологического общества были подготовлены необходимые материалы к введению Минпромнауки РФ в 2001 г. новой научной специальности 14.00.53 (геронтология и гериатрия; медицинские и биологические науки); организованы 2 диссертационных совета по специальности при Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН и РНИИ геронтологии МЗ РФ, состоялись первые защиты докторских и кандидатских диссертаций по новой специальности. Динамика числа защищенных диссертаций по геронтологии и гериатрии в 2001—2006 гг. представлена на рис. 22.1. Всего защищено 20 докторских и более 110 кандидатских диссертаций. Коллективом петербургских специалистов было подготовлено и в 2002 г. опубликовано методическое пособие «Подготовка научных кадров по специальности 14.00.53 — геронтология и гериатрия (нормативные акты и рекомендации)».

Такая специальность 14.00.53 впервые в мире введена в номенклатуру специальностей научных работников в нашей стране приказом министра промышленности, науки и технологий РФ от 31 января 2001 г. Соответст-

венно приказами ВАК Министерства образования РФ в июне 2001 г. были утверждены составы диссертационных советов по защите докторских и кандидатских диссертаций по геронтологии и гериатрии в Российском научно-исследовательском институте геронтологии МЗ РФ и ИБГ СЗО РАМН (ВГ № 40—41). В декабре 2001 г. в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии состоялась первая защита кандидатской диссертации по новой специальности. На заседании Совета МАГ в Валенсии (апрель 2002 г.) президент МАГ профессор Г. Гатман подчеркнула важность этого события для развития геронтологии во всем мире. В июне 2004 г. в Новосибирске был открыт третий в России диссертационный совет по специальности «геронтология и гериатрия» при Научном центре клинической и экспериментальной медицины СО РАМН. Примечательно, что в российских диссертационных советах успешно защищают диссертации по геронтологии и гериатрии граждане из республик СНГ, в частности из Белоруссии, Казахстана, Узбекистана и Украины. Присуждение и взаимное признание подобных научных званий в различных странах будет способствовать подготовке кадров научных работников и в конечном счете прогрессу исследований в геронтологии и гериатрии.

Важным аспектом подготовки научных кадров в рамках международного сотрудничества является работа молодых отечественных исследователей за рубежом по совместным проектам. Определенное значение имеет и поощрение молодых ученых с помощью специальных грантов и премий, присуждаемых национальными ассоциациями геронтологов. В частности, Геронтологическое общество РАН учредило ежегодные премии за лучшую работу молодых ученых по геронтологии, присуждаемые с 1995 г., и рекомендует молодых специалистов для обучения на международных курсах и школах по геронтологии. Президиум правления Научного медицинского общества геронтологов и гериатров Украины с целью привлечения молодых ученых к фундаментальным исследованиям по геронтологии учредил премию им. акад. В. В. Фролькиса для научных работников, преподавателей, стажеров-исследователей, аспирантов (не старше 35 лет) научных организаций и вузов Украины и других стран за научно-исследовательские работы в данной области. Ученый совет НИИ «Международный центр по проблемам пожилых» (Самара) учредил ежегодную премию им. Т. И. Ерошевского российским ученым за лучшую научную работу в области медицинской геронтологии. Премия присуждается за монографии, диссертационные работы, циклы статей и другие публикации. Для привлечения молодых ученых к изучению геронтологии в соответствии с инициативой президента МАГГ Г. Гатман Совет МАГГ рекомендовал создать во всех национальных геронтологических обществах секции молодых ученых, а также учредил программу обмена молодыми специалистами.

Последипломная подготовка врачей-гериатров осуществляется на 10 кафедрах геронтологии и гериатрии МАПО и ФУВ. Преддипломная подготовка ведется на кафедре гериатрии Самарского медицинского университета, кафедре гематологии и гериатрии ММА им. И. М. Сеченова, курсе ге-

ронтологии в Пермской медицинской академии и в некоторых других медицинских вузах. В соответствии с лицензией Минобразования РФ при Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН в 2001 г. открыта аспирантура по специальности 14.00.53 (геронтология и гериатрия), разрешены профессиональная переподготовка и повышение квалификации руководящих работников и специалистов по профилю института.

Таким образом, за последнее десятилетие в России сложилась научно-организационная база для развития геронтологии и гериатрии в виде специализированных научно-исследовательских институтов (РНИИ геронтологии Росздрава, Москва; Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН), ряда крупных геронтологических (гериатрических) центров, впервые созданы и издаются специализированные научные журналы и сборники, информационно обеспечивая как научные исследования, так и подготовку научных и практических кадров по также впервые введенной научной специальности «геронтология и гериатрия» и врачебной специальности «врач-гериатр».

22.3. ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА РАН ПО РАЗВИТИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РОССИИ

Как мало на земле я проживу,
все занятый невечными делами.

Иосиф Бродский

В соответствии с уставом основными задачами Геронтологического общества являются: содействие развитию исследований в области геронтологической науки и смежных направлений физиологии и биологии и внедрению результатов исследований в практику; установление и поддержание контактов с научными организациями в области геронтологии из СНГ и других стран, с международными неправительственными научными организациями; организация встреч ученых в целях обмена научной информацией; оказание помощи членам Общества в повышении их квалификации и содействие в реализации их научных работ; оказание научной и методической помощи в постановке преподавания в высшей и средней школе основ современной геронтологии; участие в работе международных сообществ ученых; популяризация и распространение знаний и новейших научно-технических достижений по профилю Общества.

Если при организации Общества в 1994 г. в него входило только 7 региональных отделений, то на 1 сентября 2008 г. в его составе уже 44 отделения: Московское, Санкт-Петербургское, Алтайское, Архангельское, Астраханское, Башкирское, Бурятское, Волгоградское, Воронежское, Дальневосточное, Ивановское, Иркутское, Кабардино-Балкарское, Карельское, Красноярское, Курское, Магаданское, Марийское, Минское, Мордовское, Нижего-

родское, Новгородское, Новокузнецкое, Новосибирское, Обнинское, Пермское, Приморское, Пущинское, Ростовское, Рязанское, Самарское, Саратовское, Свердловское, Сочинское, Ставропольское, Сыктывкарское, Тверское, Томское, Тюменское, Ульяновское, Челябинское, Читинское, Ярославское и Якутское. На учредительной конференции в 1994 г. присутствовало около 100 специалистов из 7 городов России. В настоящее время членами общества являются свыше 1510 специалистов из более чем 45 регионов страны.

В составе правления Общества 37 человек: из Москвы и Санкт-Петербурга — по 9 человек, из Самары — 3, Новосибирска и Барнаула — по 2, Екатеринбурга, Йошкар-Олы, Курска, Нижнего Новгорода, Перми, Пущино, Сочи, Томска, Тюмени, Улан-Удэ, Читы и Ярославля — по 1. Наиболее многочисленной группой в составе правления оказались преподаватели вузов (18) и сотрудники научно-исследовательских учреждений (из институтов РАН — 3, РАМН — 9, МЗ РФ — 5). Высокий квалификационный уровень нового правления: в его составе академик РАН, 8 академиков РАМН, 3 члена-корреспондента РАМН, 22 профессора и доктора наук, 2 кандидата наук. Члены правления Геронтологического общества РАН занимают ключевые позиции в Межведомственном научном совете по геронтологии и гериатрии РАМН и Минздрава РФ и его проблемных комиссиях, в секции «геронтология и гериатрия» Ученого совета МЗ РФ.

Почетными членами Геронтологического общества избраны член-корреспондент АМН Украины В.В. Безруков (Киев), академик РАМН Л. А. Бокерия (Москва), член-корреспондент РАМН и НАН Украины Г. М. Бутенко (Киев), академик РАМН Ф. И. Комаров (Москва), академик РАМН Б. А. Лапин (Сочи—Адлер), профессор И. И. Лихницкая (Санкт-Петербург), академик РАМН В. Г. Углов (Санкт-Петербург), профессор W. V. Ershler (Норфолк, США), профессор С. Franceschi (Болонья, Италия), профессор M. Passeri (Парма, Италия), профессор Y. Touitou (Париж, Франция).

Большое внимание Геронтологическое общество уделяет работе с молодыми учеными. В 1995 г. была учреждена премия Геронтологического общества молодым ученым России за лучшую работу по геронтологии. Со времени учреждения лауреатами премии стали около 20 человек. В 1999 г. в рамках Национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва) работала «Школа геронтолога». По направлению и при поддержке Геронтологического общества несколько молодых ученых и врачей приняли участие в международных курсах и школах по геронтологии и гериатрии (Румыния, 1997; Италия, 1999, Мальта, 2001—2007, Турция, 2003). В 2002, 2004 и 2007 гг. в Санкт-Петербурге на базе Городского гериатрического центра были проведены Международные школы по геронтологии и гериатрии, организованные Международным институтом старения ООН (Мальта) и Геронтологическим обществом РАН.

Со времени создания (1994) Геронтологическим обществом или при его участии организовано более 100 научных конференций и симпозиумов, в том числе более 20 международных. За последние годы (1994—2007) состо-

ялось более 150 научных конференций по различным аспектам геронтологии и гериатрии. Среди них такие крупные, как 1-й Российский съезд геронтологов и гериатров, Самара, 1999; 1-й съезд геронтологов и гериатров Сибири и Дальнего Востока, Новосибирск, 2000; 2-й Европейский конгресс по биogerонтологии, август 2000, Санкт-Петербург; 6-й Европейский конгресс по клинической геронтологии, июнь 2002, Москва; 6-й Европейский конгресс МАГГ, июль 2007, Санкт-Петербург; ежегодные Международные конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (1996—2002), Москва; Международный симпозиум «Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций», 1996; ежегодные Международные семинары по проблемам пожилых «Самарские лекции» (1996—2002), Самара; Международная конференция «Современные походы к гериатрической оценке пациента», 2000, Санкт-Петербург; Международная конференция «Свободнорадикальные процессы и антиоксиданты в развитии и функциях нервной системы: от плода к старению», 2001, Санкт-Петербург; Европейская школа по онкологии «Рак у пожилых: достижения и перспективы», 2001, Москва, и др.

22.4. ОБРЕЧЕНА ЛИ РОССИЙСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ БЫТЬ АУТСАЙДЕРОМ?

Проверить трудно: вдруг все ложно?!
Трепещет страшной мукой стих...
Но невозможное — возможно
В стране возможностей больших.

Игорь Северянин

Несмотря на значительный интерес к геронтологическим исследованиям в России, наметившийся в последние 15 лет, создание научно-организационной базы для их развития (создание профильных научно-исследовательских институтов, учреждение и публикация новых специализированных журналов, введение научной специальности «геронтология и гериатрия» и др.) и ряд бесспорных научных достижений российских геронтологов, следует все же констатировать, что практически полное отсутствие государственной поддержки и финансирования фундаментальных исследований в этой области (как, собственно, практически во всей науке страны), заведомо обрекают отечественную геронтологию на отставание как от уровня ведущих стран, так и от решения насущных проблем, стоящих перед Россией. Демографическая ситуация в современной России (снижение рождаемости, существенное увеличение доли пожилых людей в структуре населения, особенно в крупных городах, таких как Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург и др., беспрецедентное снижение ожидаемой продолжительности жизни, сокращение доли лиц трудоспособного возраста и их ускоренное старение) и неблагоприятный демографический прогноз на ближайшие десятилетия (Пирожков, Сафарова, 2007; Пожилые люди в Российской Федерации...,

Таблица 22.2

Приоритетные направления в современной фундаментальной геронтологии: участие России

№ п.п.	Научные направления	Лидирующие учреждения в России
1	Популяционная генетика старения	Институт общей генетики РАН (Москва) Институт терапии СО РАМН (Новосибирск)
2	Генетика старения и долгожительства животных	Санкт-Петербургский государственный университет Институт генетики и цитологии СО РАН (Новосибирск) Институт биологии КНЦ РАН (Сыктывкар)
3	Генетика старения и долгожительства человека, изучение столетних	Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (СПбИБГ) Санкт-Петербургский городской гериатрический центр Институт терапии СО РАМН (Новосибирск) РНИИ геронтологии МЗ РФ (Москва) НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН (Санкт-Петербург)
4	Прогерии	Институт цитологии РАН (Санкт-Петербург)
5	Использование трансгенных и мутантных животных	НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург) Московский государственный университет Институт генетики и цитологии СО РАН (Новосибирск)
6	Повреждения ДНК, репарация ДНК и старение	Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пущино) Институт цитологии РАН (Санкт-Петербург) ЦНИРИ (Санкт-Петербург)
7	Клеточное старение, теломера, теломераза	Институт молекулярной биологии РАН (Москва) Институт цитологии РАН (Санкт-Петербург)
8	Апоптоз и старение	Институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, МГУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург) Институт биологии КНЦ РАН (Сыктывкар)
9	Свободнорадикальная теория старения	Московский государственный университет Институт биохимической физики РАН (Москва) НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН (Санкт-Петербург)
10	Старение мозга и нервной системы	Институт мозга РАМН (Москва) Институт мозга человека РАН (Санкт-Петербург) Уральская медицинская академия (Екатеринбург)
11	Старение нейроэндокринной системы	Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург)

Таблица 22.2 (продолжение)

№ п.п.	Научные направления	Лидирующие учреждения в России
12	Эпифиз и старение	НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург) Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН НИИ медицинской приматологии РАМН (Сочи) Тюменская медицинская академия
13	Геропротекторы	Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург) Институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, МГУ
14	Старение и рак	НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург) Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН (Москва)
15	Теории старения	Московский государственный университет Институт биохимической физики РАН (Москва) Институт химической физики РАН (Москва) НИИ экспериментальной медицины РАМН (СПб) (Санкт-Петербург)
16	Математические модели старения	Институт проблем управления РАН (Москва) Институт вычислительной математики РАН (Москва) Санкт-Петербургский государственный университет Ульяновский государственный университет
17	Демография старения	Санкт-Петербургский экономико-математический институт РАН
18	Биомаркеры старения	Пермская медицинская академия Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН Институт системного анализа РАН (Москва)

2002), с особой остротой ставят вопрос не только о состоянии здоровья населения России, но и ее экономической и политической безопасности.

Есть ли у еще очень молодой и неокрепшей российской геронтологии шанс «стать на ноги», не обречена ли она остаться аутсайдером, едва заявив о себе в мировой науке о старении?

В табл. 22.2 приведен детализированный список приоритетов современной фундаментальной геронтологии с указанием ведущих российских учреждений, в которых исследования в этих направлениях выполняются на достаточно высоком уровне, позволяющем публиковать их результаты в ведущих отечественных и международных журналах.

Характеризуя степень влияния российских ученых на решение наиболее приоритетных задач современной мировой биogerонтологии, на наш взгляд, можно отметить лишь несколько групп, реально оказывающих такое влия-

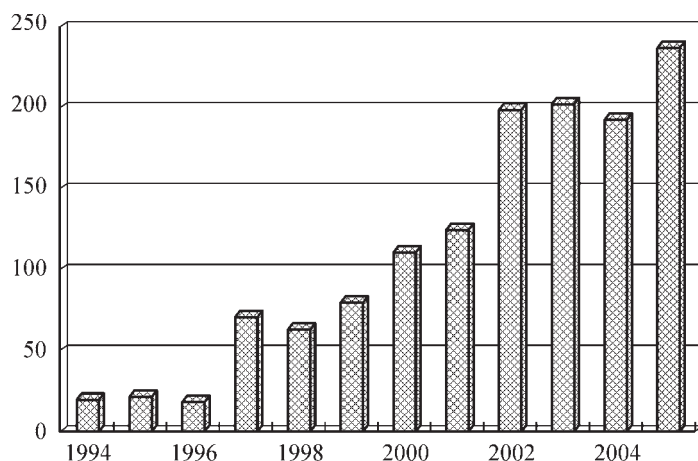


Рис. 22.2. Динамика числа публикаций отечественных авторов по специальности 14.00.53 (геронтология и гериатрия) в 1994—2005 гг.

По оси абсцисс — годы; по оси ординат — число опубликованных работ.

ние и занимающих в ней достойное место. Исследования российских ученых по указанным выше направлениям оказывают значительное, а в ряде аспектов определяющее влияние на решение конкретных научных задач, что подтверждается не только уровнем их публикаций, но и тем, что лидеры указанных научных групп регулярно приглашают с лекциями на самые престижные международные форумы по геронтологии, они организуют симпозиумы и тематические заседания по указанным вопросам на этих форумах, получают международные гранты.

Довольно значителен массив исследований, выполняемых российскими учеными по отдельным направлениям геронтологии, но, к сожалению, они недостаточно часто публикуются в реферируемых журналах. Многие из них в силу слабой методической базы не удовлетворяют требованиям таких журналов и в основном не оказывают никакого влияния на развитие проблем, в них затрагиваемых. Вместе с тем нельзя исключить, что при достаточном финансировании и обновлении лабораторного оборудования часть из них вполне бы могла выйти на высокопрофессиональный уровень. На рис. 22.2 представлена динамика публикаций отечественных авторов с 1994 по 2005 г. (Геронтология и гериатрия..., 2007). Чуть более 13 % из них опубликована в международных реферируемых журналах.

В целом можно констатировать, что геронтология еще не вошла в круг научных проблем, систематически поддерживаемых государством.

Касаясь вопроса о существовании научных школ в российской геронтологии, в силу исторически сложившихся обстоятельств они формировались в рамках других научных дисциплин. Однако в связи с созданием Геронтологического общества при РАН в 1994 г., давшего существенный толчок развитию геронтологии в России (Пожилые люди..., 2002), сегодня можно

говорить о существовании, вернее, формировании ряда научных школ, в исследованиях которых геронтология заняла прочное место. Критериями для отнесения того или иного коллектива к разряду научных школ по геронтологии, на наш взгляд, могут быть следующие:

1. Наличие лидера, внесшего большой личный вклад в развитие определенных аспектов геронтологии, имеющего публикации международного уровня и определяющего направление исследований коллектива.

2. Наличие учеников, развивающих те или иные аспекты научного направления школы.

3. Широкое участие представителей коллектива в отечественных и международных научных форумах по развиваемой проблеме.

4. Научное сотрудничество школы с другими коллективами.

Среди таких коллективов, как нам представляется, наиболее заметную роль в российской фундаментальной геронтологии играют школы, сформировавшиеся на базе ведущих научно-исследовательских учреждений страны, входящих в системы РАН (Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Институт вычислительной математики РАН, Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Институт общей генетики РАН, Институт народохозяйственного планирования РАН, Институт проблем управления РАН, Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, все — Москва; Институт теоретической и экспериментальной биофизики, Пушино; Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка; Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Институт мозга человека РАН, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Институт ядерной физики РАН, все — Санкт-Петербург; Институт генетики и цитологии СО РАН, Новосибирск, Институты биологии и физиологии КНЦ УрО РАН, Сыктывкар), РАМН (Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, НИИ экспериментальной медицины РАМН, НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, все — Санкт-Петербург; НИИ мозга РАМН, Москва; Институт терапии СО РАМН, Новосибирск); Минздравсоцразвития РФ (РНИИ геронтологии МЗ РФ, Москва, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург) и ведущих высших учебных заведений страны (МГУ им. М. В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Ульяновский государственный университет, Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Российский государственный медицинский университет, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербургская медицинская академия им. И. И. Мечникова, Самарский государственный медицинский университет, Уральская медицинская академия (Екатеринбург), Тюменская медицинская академия и др.).

Следует подчеркнуть, что формирование устойчивых научных школ по геронтологии является показателем перспективности этой научной дисциплины, ее растущей актуальности, что в свою очередь отражает глобальные изменения в демографической ситуации и потребности общества в целом.

Нам представляется, что развитие геронтологии было бы более эффективным при целенаправленной поддержке государства. Положительную роль могло бы сыграть включение геронтологии в классификатор научных направлений РФФИ. Принципиально важной нам представляется разработка государственной целевой «Программы профилактики преждевременного старения и возрастной патологии», основанной на новейших российских и зарубежных научных достижениях.

Весной 1907 г. в своем предисловии к первому изданию «Этюдов оптимизма» И. И. Мечников писал: «Наука в России переживает продолжительный и тяжелый кризис. На науку не только нет спроса, но она находится в полнейшем загоне». С сожалением приходится констатировать, что в сегодняшней России ситуация мало чем отличается от той, что была в начале XX века. Как заметил в 1999 г. на праздновании 275-летия Российской академии наук другой россиянин, нобелевский лауреат А. И. Солженицын: «Еще никогда за три века своего существования на Руси наука не была покинута в таком пренебрежении и даже нищете». И все же И. И. Мечников назвал свою книгу оптимистично. Бурное развитие геронтологии в нашей стране в последние годы позволяет и нам с оптимизмом смотреть в будущее.

Л и т е р а т у р а

Альперович В. Проблемы старения: демография, психология, социология. М.: ООО Изд-во «Астрель», 2004. 352 с.

Анисимов В. Н. Геронтологическое общество при Российской академии наук // Рос. физиол. журн. 2000. Т. 10. С. 1355—1362.

Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. 468 с.

Анисимов В. Н. К десятилетию журнала «Успехи геронтологии» // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 4. С. 9—15.

Анисимов В. Н., Лазебник Л. Б. Состояние и перспективы развития геронтологической науки в России // Успехи геронтол. 1997. Т. 1. С. 9—15.

Арьев А. Л. 15-летие первой в России кафедры гериатрии (1986—2001) // Вестн. Геронтологического общества РАН. 2001. № 2—3 (36—37). С. 2—3.

Безруков В. В., Чеботарев Д. Ф., Дуленко Ю. К. Киевский Институт геронтологии: от основания до наших дней (к 40-летию института и 60-летию первой конференции по старению) // Клинич. геронтол. 1998. № 3. С. 3—8.

Гериатрия в лекциях. Архив журнала «Клиническая геронтология» 1995—2000 гг. / Под ред. проф. П. А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002. 440 с.

Гериатрия в лекциях. Т. 2 / Под ред. проф. П. А. Воробьева // Архив журнала «Клиническая геронтология» 2001—2004 гг. М.: Ньюдиамед, 2005. 469 с.

Геронтология и гериатрия. Основные публикации отечественных авторов. Библиографический указатель за 1994—2006 гг. / Сост. Т. К. Кудрявцева. Под ред. В. Н. Анисимова, В. Х. Хавинсона. СПб., 2007. 224 с.

Дуленко Ю. К. Старение. Очерки развития проблемы. Л.: Наука, 1985. 192 с.

Карюхин Э. В. Новости Internet // Вестн. Геронтологического общества РАН. 1999. № 4 (16). С. 4.

Комаров Ф. И., Анисимов В. Н., Лихницкая И. И. Геронтология и гериатрия в России: состояние и перспективы // Клинич. геронтол. 1996. № 4. С. 3—8.

Котельников Г. П., Яковлев О. Г., Захарова Н. О. Геронтология и гериатрия: Учебник. М.; Самара: Самарский дом печати, 1997. 800 с.

Краснова О. В. Практикум по работе с пожилыми людьми: опыт России и Великобритании. М., 2001. 231 с.

Краснова О. В., Лидерс А. Г. Социальная психология старения: Учеб. пос. для студ. высш. учеб. завед. М.: Изд. центр «Академия», 2002. 288 с.

Лазебник Л. Б. Задачи по подготовке гериатрических кадров в России // Клинич. геронтол. 2003. Т. 6. № 7—8. С. 3—5.

Лазебник Л. Б., Конев Ю. В., Постникова С. Л. Гериатрическое образование в России // Клинич. геронтол. 1999. № 2. С. 88—90.

Лихницкая И. И., Бахтияров Р. Ш. Академик З. Г. Френкель и становление геронтологии в России // Успехи геронтол. 1997. Т. 1. С. 16—19.

Маругина И. В. История становления социальной работы в России // Успехи геронтол. 2001. Т. 7. С. 37—41.

Михайлова О. Н., Анисимов В. Н., Сидоренко А. В. Развитие геронтологии в России: роль международного сотрудничества. СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2005. 240 с.

Мухаметшин З. А. Подготовка медицинских и социальных работников по геронтологии в Республике Башкортостан // Клинич. геронтол. 2000. № 7—8. С. 37—38.

Практическая гериатрия: Руководство для врачей / Под ред. Г. П. Котельникова, О. Г. Яковлева. Самара: Самар. дом печати. 1995. 612 с.

Пирожков С. И., Сафарова Г. Л., Щербов С. Я. Старение населения России и Украины: взгляд в будущее // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 14—22.

Подготовка научных кадров по специальности 14.00.53 — геронтология и гериатрия (нормативные акты и рекомендации): Методическое пособие / В. Х. Хавинсон, В. Ю. Рыбников, А. Л. Арьев и др. СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2002. 288 с.

Пожилые люди в Российской Федерации: положение, проблемы, перспективы. Национальный доклад. М.: Права человека, 2002. 56 с.

Практическая гериатрия (Избранные клинические и организационные аспекты) / Под ред. Л. Б. Лазебника. М.: Межвед. науч. совет по геронтол. и гериатрии при РАМН и МЗ РФ; ЗАО Объединенная редакция «Боргес», 2002. 555 с.

Руководство по геронтологии / Под ред. акад. РАМН, проф. В. Н. Шабалина. М.: Цитадель-трейд, 2005. 800 с.

Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4-х т. / Под ред. В. Н. Ярыгина, А. А. Мелентьева. Т. 4. Клиническая гериатрия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 520 с.

Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4-х т. / Под ред. В. И. Ярыгина, Л. С. Мелентьева. Т. 1. Введение в клиническую геронтологию: ГОЭТАР, 2005. 784 с.

Словарь терминов по социальной геронтологии / Под ред. Р. Ш. Бахтиярова, В. В. Безрукова, И. Н. Бондаренко и др. Москва; Самара, 1999. 175 с.

Социальная работа с пожилыми в США: Сб. статей / Сост. В. А. Фокин (отв. ред.), И. В. Фокин, Н. А. Шайденко. Тула: Изд-во Тульского гос. пед. ун-та им. Л. Н. Толстого, 2002. 308 с.

Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых / Под ред. Л. И. Дворецкого и Л. Б. Лазебника. М.: ООО Изд-во «Новая волна», 2000. 548 с.

Хрисанфова Е. Н. Основы геронтологии (Антропологические аспекты). Учеб. для студ. вузов. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 1999. 160 с.

Яцмирская Р. С., Бельнская И. Г. Социальная геронтология / Учеб. пос. для студ. вузов. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2003. 224 с.

Alpatov V. Geriatrics in the Soviet Union // Geriatrics. 1965. Vol. 20. P. 348—350.

Anisimov V. N. Experimental research on ageing in Russia // Exp. Gerontol. 2001. Vol. 26. P. 935—946.

Anisimov V. N., Lazebnik L. B. Current status and perspectives of gerontology in Russia // Aging. Clin. Exp. Res. 2000. Vol. 12. P. 53—58.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
АпоЕ	—	аполипопротеин Е
АФВ ₁	—	афлатоксин В ₁
АФК	—	активные формы кислорода
БДУ	—	5-бромодезоксиуридин
БП	—	бензо(а)пирен
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ВПО	—	высокой плотности олигонуклеотидный анализ
ВСД	—	внеплановый синтез ДНК
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота
ГР	—	гормон роста
ДАБ	—	диметиламинобензол
ДГЭА	—	дегидроэпиандростерон
ДМБА	—	7,12-диметилбенз(а)антрацен
ДМГ	—	1,2-диметилгидразин
L-ДОФА	—	L-диоксифенилаланин
ДЭНА	—	N-нитрозодиэтиламин
ДЭС	—	диэтилстилбэстрол
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИД	—	индекс долгожительства
КГЯ	—	компенсаторная гипертрофия яичника
КОЕ	—	колониеобразующие единицы
ЛГ	—	лютеинизирующий гормон
ЛПНП	—	липопротеины низкой плотности
МАГ	—	Международная ассоциация геронтологии (с 2004 г. — МАГГ)
МАГГ	—	Международная ассоциация геронтологии и гериатрии
МАИР	—	Международное агентство по изучению рака
МАМНА	—	метил(ацетоксиметил)нитрозамин
МННГ	—	N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидин
мтДНК	—	митохондриальная ДНК
МХ	—	20-метилхолантрен
НАДФ	—	никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НММ	—	N-нитрозометилмочевина
НЭМ	—	N-нитрозоэтилмочевина
ОМЖ	—	опухоль молочной железы
ПАУ	—	полициклические ароматические углеводороды
п. о.	—	пар оснований
ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РМЖ	—	рак молочной железы
СОД	—	супероксиддисмутаза
СПЖ	—	средняя продолжительность жизни
СХО	—	сестринские хроматидные обмены
СХЯ	—	супрахиазматические ядра
т. п. о.	—	тысячи пар оснований
ТСГ	—	тиреоидстимулирующий гормон
ТФА	—	12-О-тетрадеканойлфоробол-13-ацетат
УФО	—	ультрафиолетовое облучение
ФСГ	—	фолликулостимулирующий гормон
ХА	—	хромосомные аберрации
ЦНС	—	центральная нервная система
ЭДТА	—	этилендиаминтетраацетат
ЯК	—	янтарная кислота
AVP	—	аргинин-вазопрессин
ACE	—	ангиотензин-превращающий фермент
AGE	—	продукты глубокого гликозилирования
FISH-метод	—	метод флюоресцентной гибридизации <i>in situ</i>
GHRH	—	гормон роста высвобождающий гормон
HSC	—	гематопоетические стволовые клетки
IGF-1	—	инсулинподобный фактор роста-1
LHRH	—	гормон, высвобождающий лютеинизирующий гормон
MHC	—	главный комплекс гистосовместимости у мышей
MRDT	—	время удвоения смертности
MSC	—	мезенхимальные стволовые клетки
QTL-анализ	—	количественный анализ штриховых локусов генома
SAGE-метод	—	серийный анализ генетической экспрессии
6-COMT	—	6-сульфатоксимелатонин
8-OHГ	—	8-оксигуанин
8-OHдГ	—	8-дезоксигуанин

ОГЛАВЛЕНИЕ

Часть V

МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ СТАРЕНИЯ КАК СРЕДСТВА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЕГО МЕХАНИЗМОВ

Глава 12. Мутантные и трансгенные животные в изучении механизмов старения и возрастной патологии	7
12.1. Введение	7
12.2. Методы получения трансгенных мышей	8
12.3. Выбор линии мышей для получения трансгенных животных	9
12.4. Генетические модификации, ускоряющие старение у мышей	11
12.4.1. Трансгенные мыши с суперэкспрессией гормона роста	11
12.4.2. Мыши с генетическим ожирением	12
12.4.3. Мыши с ускоренным старением (SAM)	12
12.4.4. Мыши с мутацией гена <i>klotho</i>	16
12.4.5. Трансгенные модели для изучения функции генов репарации ДНК	18
12.4.6. Мыши с выключенным геном SIRT6	22
12.4.7. Мыши с нокаутированным геном <i>PARP</i>	23
12.4.8. Мутации в гене, контролирующем метилирование ДНК	27
12.4.9. Трансгенные мыши с суперэкспрессией гена Cu, Zn-супероксид дисмутазы	29
12.4.10. Мыши с нокаутированным геном пероксиредоксина <i>Prdx1</i>	30
12.4.11. Трансгенные мыши с суперэкспрессией сульфоксид редуктазы А метионина	31
12.4.12. Мыши с нокаутной митохондриальной ДНК-полимеразой	31
12.4.13. Мутационные и трансгенные модели иммуностарения	32
12.4.14. Трансгенные модели возрастных нейродегенеративных заболеваний	34
12.4.15. Мыши с нокаутированным геном, контролирующим слияние веретена при митозе	37
12.4.16. Мыши с нокаутированным геном белка p53	38
12.4.17. Мыши с нокаутом локуса <i>INK4a/AFR</i>	42
12.4.18. Мыши с нокаутированным геном каспазы-2	43
12.4.19. Регуляция межклеточного взаимодействия и трансгенные модели	43
12.4.20. Теломераза: трансгенные и нокаутные мыши	44
12.4.21. Трансгенные мыши, экспрессирующие ген рака молочной железы <i>HER-2/neu</i>	47
12.4.22. Мутантные мыши с дефицитом зародышевых клеток	51
12.4.23. Мыши с ускоренным старением репродуктивной системы	52
12.4.24. Мутации генов циркадианных ритмов	53

12.5. Генетические модификации, замедляющие старение у мышей	55
12.5.1. Карликовые мыши	55
12.5.2. Модификации гена гормона роста	58
12.5.3. Модификации гена инсулинподобного фактора роста-1 (IGF-1)	59
12.5.4. Мыши C/EBP с генетически обусловленным снижением липогенеза	61
12.5.5. Мыши с нокаутированным геном <i>p21</i>	61
12.5.6. Мыши с нокаутированным геном <i>p66^{shc}</i>	63
12.5.7. Трансгенные мыши с суперэкспрессией гена O ⁶ -метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы	64
12.5.8. Мыши с суперэкспрессией тиреоредоксина	65
12.5.9. Трансгенные мыши с суперэкспрессией гена каталазы	65
12.5.10. Трансгенные мыши с суперэкспрессией активатора урокиназы плазминогена	67
12.5.11. Генетически модифицированные мыши с сенильной потерей веса и приапизмом (Priap 1)	68
12.5.12. Генетически модифицированные мыши с пониженной температурой тела	68
12.6. Продолжительность жизни мышей, клонированных из соматических клеток	69
12.7. Заключение	71
Литература	77
Глава 13. Избирательное повреждение ДНК 5-бромодезоксиуридином ускоряет старение <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>	90
13.1. Введение	90
13.2. Мутагенный эффект 5-бромодезоксиуридина	90
13.3. Экспрессия индуцируемых 5-бромодезоксиуридином молекулярно-генетических повреждений	92
13.4. Влияние 5-бромодезоксиуридина на процесс старения	93
13.4.1. Опыты <i>in vivo</i>	93
13.4.2. Опыты <i>in vitro</i>	95
13.5. Канцерогенное действие 5-бромодезоксиуридина	96
13.6. 5-бромодезоксиуридин как инициатор в моделях двухстадийного канцерогенеза	100
13.7. Персистенция иницирующего эффекта 5-бромодезоксиуридина	101
13.8. Математическое моделирование индуцируемого БДУ старения и канцерогенеза	104
13.9. Заключение	109
Литература	110
Глава 14. Ограничение калорийности питания и продолжительность жизни	113
14.1. Введение	113
14.2. Влияние ограничения калорийности питания на продолжительность жизни	115
14.3. Влияние ограничения калорийности питания на развитие возрастной патологии	116
14.4. Молекулярные и физиологические механизмы действия ограничения калорийности питания на организм	118
14.4.1. Влияние на экспрессию генов	118
14.4.2. Влияние на апоптоз	125
14.4.3. Влияние на окислительный стресс	125
14.4.4. Влияние на систему глюкоза—инсулин—гормон роста—IGF-1	127
14.4.5. Влияние на репродуктивную систему	128
14.4.6. Влияние на иммунную систему	128

14.4.7. Гормезис	130
14.4.8. Эволюционный аспект	131
14.5. Ограничение калорийности питания у человека	132
14.6. Заключение	136
Литература	138
Глава 15. Фармакологические средства, увеличивающие продолжительность жизни	144
15.1. Введение	144
15.2. Антиоксиданты	145
15.2.1. Природные и синтетические антиоксиданты	145
15.2.2. Алкоголь и ресвератрол	152
15.3. Ингибиторы перекрестного связывания	154
15.4. Нейротропные средства	155
15.5. Адаптогены	162
15.6. Янтарная кислота	163
15.7. Гормоны щитовидной железы	167
15.8. Гормоны коры надпочечников	167
15.8.1. Кортикостероиды	167
15.8.2. Дегидроэпиандростерон (ДГЭА).	168
15.9. Эстрогены и гормональные контрацептивы	169
15.10. Гормон роста	170
15.11. Антидиабетические средства	171
15.12. Мелатонин	185
15.12.1. Опыты на мышах	185
15.12.2. Опыты на крысах	195
15.12.3. Опыты на <i>Drosophila melanogaster</i>	200
15.12.4. Опыты на червях	201
15.12.5. Влияние мелатонина на развитие новообразований	202
15.12.6. Механизмы геропротекторного действия мелатонина.	203
15.13. Пептидные регуляторы функции эпифиза	205
15.13.1. Геропротекторный эффект пептидных биорегуляторов	205
15.13.2. Влияние пептидов, регулирующих функцию эпифиза, на развитие опухолей	210
15.13.3. Механизмы геропротекторного действия пептидов эпифиза	211
15.13.4. Влияние пептидных биорегуляторов на экспрессию генов	220
15.13.5. Применение пептидных биорегуляторов для предупреждения преждевременного старения у человека	225
15.14. Иммуномодуляторы	226
15.15. Энтеросорбенты	229
15.16. Стволовые и эмбриональные клетки	230
15.17. Прочие препараты и воздействия	232
15.18. Побочные эффекты геропротекторов: риск развития опухолей	233
15.19. Две стратегии клетки и профилактика преждевременного старения	239
Литература	242

Часть VI

МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ: ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Глава 16. Популяционное старение человека и животных	255
16.1. Классификации возрастных периодов и показатели старения	255
16.2. Траектории смертности: тенденции и перспективы	257
16.3. Демографическое старение населения	262
16.4. Возрастная структура как фактор воспроизводства населения	264

16.5. Старение населения России	268
16.6. Биодемография	271
Литература	272
<i>Глава 17. Долгожители: детерминанты старения и долголетия у человека</i>	<i>274</i>
17.1. Динамика численности столетних	274
17.2. Заболеваемость и причины смерти у столетних	277
17.3. Изучение долгожительства в России	281
17.4. Пластичность старения: уроки недавней истории	284
17.5. Генетические, биохимические и физиологические особенности столетних	287
Литература	293
<i>Глава 18. Биомаркеры старения. Биологический и хронологический возраст</i>	<i>297</i>
18.1. Определение биологического возраста	297
18.2. Биологический возраст и ускоренное старение, связанное с профессией	304
18.3. «Индекс уязвимости» (Frailty Index) и старение	307
18.4. Вес тела как предиктор продолжительности жизни и долголетия	309
Литература	313
<i>Глава 19. Модели и методы изучения геропротекторов (в соавторстве с М. А. Забе- жинским и И. Г. Попович)</i>	<i>317</i>
19.1. Введение	317
19.2. Выбор экспериментальной модели. Мыши	319
19.3. Программы изучения потенциальных геропротекторов	322
19.4. Методика оценки влияния фармакологических препаратов на старение и продолжительность жизни мышей	324
19.5. Клинические испытания препаратов, увеличивающих продолжитель- ность жизни	328
19.6. Медицина антистарения: мифы и реальность.	330
Литература	335

Часть VII

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ: ПРИОРИТЕТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

<i>Глава 20. Приоритетные направления фундаментальных исследований в герон- тологии</i>	<i>341</i>
20.1. Основные направления в геронтологии в 1980—2000 гг.	341
20.2. Успехи молекулярной биологии и приоритеты геронтологии в начале XXI столетия	344
Литература	349
<i>Глава 21. Международное сотрудничество в геронтологии</i>	<i>350</i>
21.1. Введение	350
21.2. Междисциплинарное сотрудничество в геронтологии	350
21.3. Организационное и информационное международное сотрудничество в геронтологии	353
21.4. Международное сотрудничество в научных исследованиях по геронто- логии	360
21.5. Международное сотрудничество в подготовке специалистов по герон- тологии и гериатрии	366
21.5.1. Подготовка кадров — один из основных приоритетов МАГГ.	366
21.5.2. Подготовка специалистов в Европе	367
21.5.3. Международные школы подготовки геронтологов	369

21.6. Международное сотрудничество в организации медико-социальной помощи пожилым	370
21.6.1. Сотрудничество в организации гериатрической службы	370
21.6.2. Сотрудничество в организации социальной помощи пожилым	373
21.6.3. Роль научных исследований в осуществлении Мадридского международного плана действий по вопросам старения	380
21.6.4. Использование международного опыта при организации социальной помощи в России	388
21.7. Перспективы международного сотрудничества в геронтологии	393
Литература	403
<i>Глава 22. Перспективы научных исследований в области геронтологии в Российской Федерации</i>	<i>407</i>
22.1. Основные этапы развития геронтологии в России	407
22.2. Подготовка специалистов по геронтологии и гериатрии в России	412
22.3. Организационная деятельность Геронтологического общества РАН по развитию научных исследований в России	418
22.4. Обречена ли российская геронтология быть аутсайдером?	420
Литература	425
Список сокращений	427

CONTENTS

Part V

MODIFYING FACTORS OF AGING AS TOOL FOR STUDY OF ITS MECHANISMS

<i>Chapter 12.</i> Mutant and transgenic animals in studying of mechanisms of aging and age-related pathology	7
<i>Chapter 13.</i> Selectiv DNA damage with 5-bromodeoxyuridine accelerates aging both in vivo and in vitro	90
<i>Chapter 14.</i> Calorie restriction and life span	113
<i>Chapter 15.</i> Pharmacological interventions in aging	144

Part VI

MECHANISMS OF AGING: DEMOGRAPHIC AND THEORETICAL ASPECTS

<i>Chapter 16.</i> Population aging of humans and animals	255
<i>Chapter 17.</i> Long-lives: determinants of aging and longevity in humans	274
<i>Chapter 18.</i> Biomarkers of aging. Biological and chronological age	297
<i>Chapter 19.</i> Models and methods for study of geroprotectors (<i>co-authors M. A. Zabezhinski and I. G. Popovich</i>)	317

Part VII

FUNDAMENTAL GERONTOLOGY: PRIORITIES AND PROSPECTS

<i>Chapter 20.</i> Main directions in gerontology	341
<i>Chapter 21.</i> International collaborations in gerontology (<i>co-authors O. V. Mikhailova and A. V. Sidorenko</i>)	350
<i>Chapter 22.</i> Perspectives of gerontological reseaech in the Russian Federation	407
List of abbreviations	427

Научное издание

Владимир Николаевич Анисимов

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ
И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ**

В 2 томах

Том 2

Издание второе, дополненное

Редактор издательства *О. В. Иванова*

Художник *Е. В. Кудина*

Технический редактор *Е. Г. Коленова*

Корректоры *О. М. Бобылева, Л. Д. Колосова,*

М. Н. Сенина

Компьютерная верстка *Т. Н. Поповой*

Лицензия ИД № 02980 от 06 октября 2000 г. Сдано в набор 04.07.08.

Подписано к печати 16.12.08. Формат 70×100¹/₁₆. Бумага офсетная.

Гарнитура таймс. Печать офсетная. Усл. печ. л. 35.8. Уч.-изд. л. 28.2.

Тираж 400 экз. Тип. зак. № 3629. С 273

Санкт-Петербургская издательская фирма «Наука» РАН

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 1

E-mail: main@nauka.nw.ru

Internet: www.naukaspb.spb.ru

Первая Академическая типография «Наука»

199034, Санкт-Петербург, 9 линия, 12

ISBN 978-5-02-026356-7



9 785020 263567