

# Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Геронтологическому обществу РАН — 15 лет

Молекулярные и физиологические  
механизмы старения

Модели и методы в биологии старения

Профилактика преждевременного старения

Новое в гериатрии

Медико-социальная помощь пожилым

Advances in Gerontology

2009 № 1  
Том 22  
Volume 22



**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ  
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2009

Russian Academy of Sciences • Division of Biological Sciences  
Scientific Council on Physiological Sciences  
Gerontological Society  
North-Western Branch of RAMS

# ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 2 2, № 1

---

## Editorial Board:

V.N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief  
V.Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Vice-Editor-in-Chief  
A.I. Gaziev (Moscow)  
L.B. Lazebnik (Moscow)  
Yu.P. Nikitin (Novosibirsk)  
L.K. Obukhova (Moscow)  
A.M. Olovnikov (Moscow)  
P.A. Vorobiev (Moscow)

## International Advisory Board:

A.L. Arjev (St. Petersburg)	A.I. Martynov (Moscow)
V.V. Bezrukov (Kiev)	M. Passeri (Parma)
M.I. Davydov (Moscow)	M.A. Paltsev (Moscow)
C. Franceschi (Ancona)	R.J. Reiter (San Antonio)
V.S. Gasilin (Moscow)	G.S. Roth (Baltimore)
N.N. Kipshidze (Tbilisi)	<u>A.V. Shabalin</u> (Novosibirsk)
T.B.L. Kirkwood (Newcastle)	V.N. Shabalin (Moscow)
D.L. Knook (Leiden)	V.P. Skulachev (Moscow)
V.K. Koltover (Chernogolovka)	J. Vijg (San Antonio)
F.I. Komarov (Moscow)	R. Weindruch (Madison)
O.V. Korkushko (Kiev)	T. von Zglinicki (Newcastle)
E.A. Korneva (St. Petersburg)	O.G. Yakovlev (Samara)
G.P. Kotelnikov (Samara)	A.I. Yashin (Durham)
I.M. Kvetnoy (St. Petersburg)	

**Published since 1997**

**Indexed in Index Medicus / MEDLINE**

---

St. PETERSBURG • 2009

# УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 2 2, № 1

---

Редакционная коллегия:

В.Н. Анисимов (Санкт-Петербург) — главный редактор  
В.Х. Хавинсон (Санкт-Петербург) — заместитель  
главного редактора

П.А. Воробьев (Москва)  
А.И. Газиев (Пушино)  
Л.Б. Лазебник (Москва)  
Ю.П. Никитин (Новосибирск)  
Л.К. Обухова (Москва)  
А.М. Оловников (Москва)

Редакционный совет:

А.Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	Е.А. Корнева	(Санкт-Петербург)
В.В. Безруков	(Киев)	Г.П. Котельников	(Самара)
Р. Вейндрук	(Мэдисон)	А.И. Мартынов	(Москва)
Я. Вийг	(Сан-Антонио)	М.А. Пальцев	(Москва)
В.С. Гасилин	(Москва)	М. Пассери	(Парма)
М.И. Давыдов	(Москва)	Р.Дж. Рейтер	(Сан-Антонио)
Т. фон Зглиницки	(Ньюкасл)	Дж.С. Рот	(Балтимор)
И.М. Кветной	(Санкт-Петербург)	В.П. Скулачев	(Москва)
Н.Н. Кипшидзе	(Тбилиси)	К. Франчески	(Анкона)
Т.Б.Л. Кирквуд	(Ньюкасл)	<b>А.В. Шабалин</b>	(Новосибирск)
Д.Л. Кнук	(Лейден)	В.Н. Шабалин	(Москва)
В.К. Кольтовер	(Черноголовка)	О.Г. Яковлев	(Самара)
Ф.И. Комаров	(Москва)	А.И. Яшин	(Дурэм)
О.В. Коркушко	(Киев)		

Выходит с 1997 г.

Индексируется Index Medicus / MEDLINE с 2001 г.

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2009. Т. 22. № 1. 195 с., ил.

**Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН и фонда «Наука за увеличение продолжительности жизни»**

**Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук**

Журнал зарегистрирован Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. ПИ № 77-12995 от 19 июня 2002 г.

**Адрес редакции:** 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68,  
НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, проф. В.Н. Анисимову.  
Тел. (812) 596-8607. Факс (812) 596-8947  
e-mail: aging@mail.ru, anisimov2000@mail.ru

197110 Санкт-Петербург, Левашовский пр., 12, издательство «Эскулап», тел. (812) 542 4045.  
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 22.11.2008 г. Формат бумаги 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Печать офсетная. Печ. л. 24,5.

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии издательства «Левша. Санкт-Петербург».  
197376 Санкт-Петербург, Аптекарский пр., 6.

<i>Анисимов В. Н., Михайлова О. Н.</i> Геронтологическому обществу РАН — 15 лет	7	<i>Anisimov V. N., Mikhailova O. N.</i> The 15th Anniversary of the Gerontological Society of the Russian Academy of Sciences
<i>Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н.</i> 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения	11	<i>Khavinson V. Kh., Anisimov V. N.</i> 35-year experience in study of peptide regulation of aging
<i>Пальцев М. А., Кветной И. М., Полякова В. О., Кветная Т. В., Трофимов А. В.</i> Нейроиммуноэндокринные механизмы старения	24	<i>Paltsev M. A., Kvetnoy I. M., Polyakova V. O., Kvetnaia T. V., Trofimov A. V.</i> Neuroimmunoendocrine mechanisms of aging
<i>Северин Ф. Ф., Скулачёв В. П.</i> Запрограммированная клеточная смерть как мишень борьбы со старением организма	37	<i>Severin F. F., Skulachev V. P.</i> Programmed cell death as a target to interrupt the aging program
<i>Сафарова Г. Л.</i> Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований	49	<i>Safarova G. L.</i> Demography of aging: current state and priority-driven research directions
<i>Голубев А. Г.</i> Проблемы обсуждения вопроса о возможности подходов к построению общей теории старения. I. Обобщенный закон Гомпертца–Мэйкхема	60	<i>Golubev A. G.</i> The issue of feasibility of a general theory of aging. I. Generalized Gompertz–Makeham Law
<i>Кирова Ю. И., Бородулин В. Б.</i> Биохимические основы единой теории старения. Часть II. Аэробный статус клетки, устойчивость к гипоксии и пролиферация	74	<i>Kirova Yu. I., Borodulin V. B.</i> Biochemical basis of the single theory of aging. Part II. The cell aerobic status, the hypoxia resistance and proliferation
<i>Баранов В. С., Баранова Е. В.</i> Генетический паспорт — основа активного долголетия и максимальной продолжительности жизни	84	<i>Baranov V. S., Baranova H. V.</i> Genetic-pass — basic contribution to active longevity and maximal life-span duration
<i>Москалёв А. А.</i> Перспективные направления генетики старения и продолжительности жизни	92	<i>Moskalev A. A.</i> Prospective trends in genetics of aging and longevity
<i>Арутюнян А. В., Козина Л. С.</i> Механизмы свободнорадикального окисления и его роль в старении	104	<i>Arutjunyan A. V., Kozina L. S.</i> Mechanisms of free radical oxidation and its role in aging
<i>Новосельцев В. Н., Михальский А. И.</i> Математическое моделирование и старение: программа научных исследований	117	<i>Novoseltsev V. N., Mikhalski A. I.</i> Mathematical modelling and aging: a program for scientific research
<i>Терёшина Е. В.</i> Метаболические нарушения — основа зависимых от возраста заболеваний или старения организма? Состояние проблемы	129	<i>Tereshina E. V.</i> Metabolic abnormalities as a basis for age-dependent diseases and aging? Unsolved problems

<i>Лазебник Л. Б., Конев Ю. В.</i> Гериатрическая фармакотерапия	139	<i>Lazebnik L. B., Konev Ju. V.</i> Geriatric Pharmacotherapy
<i>Анисимов С. В.</i> Клеточная терапия болезни Паркинсона: II. Применение соматических стволовых клеток	150	<i>Anisimov S. V.</i> Cell therapy for Parkinson's disease: II. Stem cell-based applications
<i>Фёдорова Е. С., Полякова В. О., Коновалов С. С., Кветной И. М.</i> Экспрессия серотонина и фактора роста сосудов (VEGF) в тимусе человека при возрастной инволюции	167	<i>Fedorova E. S., Polyakova V. O., Konovalov S. S., Kvetnoy I. M.</i> Expression of serotonin and vessel endothelial growth factor (VEGF) in human thymus in aging involution
<i>Литвякова О. В., Коновалов С. С., Костючек И. Н., Клецёв М. А., Кветной И. М.</i> Эндокринная секреция в злокачественных опухолях эндометрия и молочной железы у женщин пожилого возраста	172	<i>Litvyakova O. V., Konovalov S. S., Kostyuchek I. N., Kleschov M. A., Kvetnoy I. M.</i> Endocrine secretion in endometrial and breast malignant tumors affects elderly women
<i>Боровкова Т. А., Мякотных В. С., Мецанинов В. Н.</i> Финальное состояние перекисного окисления липидов системы крови у больных пожилого и старческого возраста, страдающих сердечно-сосудистой патологией	176	<i>Borovkova T. A., Myakotnykh V. S., Meschaninov V. N.</i> The final state of lipid peroxidation and antioxidation activity in blood system of elderly patients with cardiovascular pathology
<i>Шабалин В. Н.</i> Организация работы гериатрической службы в условиях прогрессирующего демографического старения населения Российской Федерации	185	<i>Shabalin V. N.</i> The organization of geriatric service in conditions of progressing demographic aging the population of the Russian Federation

*В. Н. Анисимов<sup>1</sup>, О. Н. Михайлова<sup>2</sup>*

## ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОМУ ОБЩЕСТВУ РАН — 15 ЛЕТ

<sup>1</sup> Геронтологическое общество РАН, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ, 197758 Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, Песочный-2; e-mail: aging@mail.ru; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

**В статье приведены сведения об организации, основных результатах и направлениях работы Геронтологического общества РАН, учрежденного в марте 1994 г.**

**Ключевые слова:** Геронтологическое общество, направления и результаты работы

В ряде работ последних лет был дан анализ состояния геронтологической науки в России и намечены некоторые перспективы ее развития на ближайшие годы [1–4, 6–8, 11, 20, 21]. Особую роль в истории становления и развития геронтологии в современной России играет Геронтологическое общество, которое было основано в Санкт-Петербурге в марте 1994 г. на Всероссийской учредительной конференции «Медицинские и социальные аспекты геронтологии и гериатрии», созванной по инициативе Санкт-Петербургского научного общества геронтологов. В ноябре 1995 г. Геронтологическое общество, объединившее ведущих ученых-геронтологов и гериатров страны вне зависимости от их ведомственной принадлежности, получило статус учреждения при РАН. В 1996 г. Геронтологическое общество вошло в состав Европейского отделения Международной ассоциации геронтологии, а в августе 1997 г. на XVI Всемирном конгрессе геронтологии в Аделаиде (Австралия) Общество было принято в Международную ассоциацию геронтологии и гериатрии (МАГГ) и его представители вошли в Совет МАГГ.

Если при организации Общества в 1994 г. в него входило только семь региональных отделений, то в настоящее время в его составе 44 отделения, объединяющие свыше 1500 специалистов. С 1996 г. Общество издает «Вестник Геронтологического общества РАН», с 1997 г. — журнал «Успехи геронтологии». В журнале «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» введен постоянный раздел «Биогеронтология».

Необходимым условием развития отечественной геронтологии является подготовка научных

кадров. По инициативе Геронтологического общества были подготовлены необходимые материалы к введению в номенклатуру Министерства промышленности, науки и технологий РФ в 2001 г. новой научной специальности 14.00.53 — геронтология и гериатрия (медицинские и биологические науки). Соответственно, приказами ВАК Министерства образования РФ были организованы два диссертационных совета по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности — в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН и РНИИ геронтологии МЗ РФ. Позднее такой диссертационный совет был создан в Новосибирске. За эти годы защищено более 20 докторских и 130 кандидатских диссертаций по геронтологии и гериатрии. Примечательно, что в российских диссертационных советах успешно защищают диссертации по геронтологии и гериатрии граждане из стран СНГ, в частности из Белоруссии, Казахстана, Узбекистана и Украины. Присуждение и взаимное признание подобных научных званий в разных 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 специальными грантами и премиями, которые присуждаются национальными ассоциациями геронтологов. 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. Последипломная подготовка врачей-гериатров осуществляется на кафедрах геронтологии и гериатрии медицинских академий последипломного образования и факультетах повышения квалифи-

кации медицинских вузов. Преддипломная подготовка ведется на кафедре гериатрии Самарского медицинского университета. В соответствии с лицензией Министерства образования РФ, в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН в 2001 г. открыта аспирантура по специальности 14.00.53 — геронтология и гериатрия, осуществляется профессиональная переподготовка и повышение квалификации руководителей и специалистов по профилю института.

За последние 15 лет в России сложилась научно-организационная база для развития геронтологии и гериатрии, действуют специализированные научно-исследовательские институты (Российский геронтологический научно-клинический центр Минздравсоцразвития РФ, Москва; Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН), ряд крупных геронтологических и гериатрических центров, впервые созданы и издаются специализированные научные журналы и сборники, информационно обеспечивая как научные исследования, так и подготовку научных и практических кадров по введенной научной специальности «геронтология и гериатрия» и врачебной специальности «врач-гериатр» [9, 12, 14–19].

В соответствии с Уставом, основными задачами Общества являются: содействие развитию исследований в области геронтологической науки и в смежных направлениях физиологии и биологии и внедрению результатов исследований в практику; установление и поддержание контактов в области геронтологии с научными организациями 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 результатов их научных работ; оказание научной и методической помощи в постановке преподавания в высшей и средней школе основ современной геронтологии; участие в работе международных обществ ученых; популяризация и распространение знаний и новейших научно-технических достижений по профилю Общества.

Характеризуя степень влияния российских ученых на решение наиболее приоритетных задач современной мировой биogerонтологии, можно, на наш взгляд, отметить лишь несколько групп, реально оказывающих такое влияние и занимающих в ней достойное место. Исследования российских ученых по ряду направлений оказывают значительное, а в ряде аспектов — определяющее влияние

на решение конкретных научных задач, что подтверждается не только уровнем их публикаций, но и тем, что лидеров 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.

За период 1994–2008 гг. членами Общества опубликовано более 200 монографий и книг по геронтологии и гериатрии, около 90 сборников материалов научных конференций, большое число статей в научных журналах. В 2007 г. был издан библиографический указатель научных публикаций отечественных авторов по геронтологии и гериатрии за период 1994–2006 гг. [5].

Со времени создания (1994 г.) Геронтологическим обществом или при его участии организовано более 150 научных конференций и симпозиумов, в том числе более 20 международных. Среди них такие крупные, как II Европейский конгресс по биogerонтологии (2000 г., Санкт-Петербург), VI Европейский конгресс по клинической геронтологии (2002 г., Москва), VI Европейский конгресс МАГГ (2007 г., Санкт-Петербург), Европейская конференция «Рак и старение» (2007 г., Варшава). О растущем авторитете российских геронтологов свидетельствует также то обстоятельство, что их представители входят в состав редакционных коллегий и советов основных международных геронтологических журналов. По приглашению Программы старения ООН и МАГГ российские ученые участвовали в подготовке Программы исследований по старению в XXI в., которая легла в основу Мадридского международного плана действий по старению, принятого на II Всемирной ассамблее по старению в Мадриде в 2002 г. [8]. На заседании Европейского регионального исполкома МАГГ, которое состоялось в рамках VI Европейского конгресса МАГГ в 2007 г. в Санкт-Петербурге, председателем секции биологии старения был избран вице-президент Геронтологического общества, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН член-корреспондент РАМН профессор В. Х. Хавинсон.

Довольно значителен массив исследований, выполняемых российскими учеными по отдельным направлениям геронтологии, но, к сожалению, результаты недостаточно часто публикуются в иностранных реферируемых журналах. Многие исследования в силу слабой методической базы не

удовлетворяют требованиям таких журналов и, в основном, не оказывают никакого влияния на развитие затрагиваемых в них проблем. Вместе с тем, нельзя исключить, что при достаточном финансировании и обновлении лабораторного оборудования часть из них вполне могла бы выйти на высокопрофессиональный уровень. В целом, можно констатировать, что в России геронтология еще не вошла в круг научных проблем, систематически поддерживаемых государством.

По прогнозам специалистов, к 2010 г. доля лиц старше 75 лет в России увеличится более чем в 1,5 раза по сравнению с 1999 г. Кризиса медико-социального обеспечения в условиях резкого снижения рождаемости и численности трудоспособного населения можно будет избежать, только если будет удовлетворена потребность пожилых людей в особом медицинском обслуживании, что требует решений на государственном уровне и усилий специалистов-геронтологов и гериатров. Важную роль должна сыграть разработанная Геронтологическим обществом РАН программа «Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения России» [13]. В декабре 2008 г. в Санкт-Петербурге состоялся первый семинар по формулированию и осуществлению государственной политики в области старения. Семинар был организован Департаментом по экономическим и социальным вопросам Секретариата ООН и Санкт-Петербургским институтом биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН. В его работе приняли участие представители министерств, ведомств и научных учреждений 12 стран постсоветского пространства (Армении, Азербайджана, Белоруссии, Казахстана, Киргизии, Литвы, Молдовы, России, Таджикистана, Узбекистана, Украины, Эстонии). Основной целью данного мероприятия было оказание технической помощи странам Восточной Европы и Средней Азии в реализации на национальном уровне Мадридского международного плана действий по вопросам старения. Участники могли получить теоретические знания и практические навыки, необходимые для разработки, осуществления и мониторинга национальных программ в области старения. Семинар позволил участникам изучить международный опыт исследований в области старения. Он стал еще одним этапом поиска новых возможностей улучшения медико-демографической ситуации, послужил расширению международного сотрудниче-

ства в области геронтологии в странах Восточной Европы и Средней Азии.

Следует отметить участие Геронтологического общества в работе ежегодной Международной специализированной выставки социальной, медицинской, благотворительной помощи, товаров и услуг для пожилых людей «Забота, помощь, милосердие», которая способствует совершенствованию системы социального обслуживания и увеличению спектра предоставляемых социальных услуг людям пожилого возраста, улучшению качества жизни старшего поколения, развитию для них индустрии товаров и услуг. Данная выставка проводится в Санкт-Петербурге ежегодно с 2006 г. и является приоритетной для Правительства Санкт-Петербурга. В рамках работы выставки проводится конгресс «Социальная адаптация, поддержка и здоровье пожилых людей в современном обществе», организатором которого является Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН [10].

Геронтологическое общество видит своей основной целью дальнейшую консолидацию всех ученых и специалистов страны, занимающихся вопросами геронтологии и гериатрии, и будет впредь всемерно способствовать развитию геронтологической науки, реализации основных стратегических задач геронтологии, которые включают оптимизацию социального статуса пожилого человека, борьбу с высокой заболеваемостью и сохранение в культуре общества профессионального и социального опыта пожилых людей. Следует подчеркнуть, что разносторонняя научно-организационная и издательская деятельность Общества осуществляется при постоянной поддержке Отделения биологических наук РАН, Научного совета РАН по физиологическим наукам, Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН и ряда других организаций.

## Литература

1. Анисимов В. Н. Геронтологическое общество при Российской академии наук // Рос. физиол. журн. 2000. Т. 10. С. 1355–1362.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
3. Анисимов В. Н. К десятилетию журнала «Успехи геронтологии» // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 4. С. 9–15.
4. Анисимов В. Н., Лазебник Л. Б. Состояние и перспективы развития геронтологической науки в России // Успехи геронтол. 1997. Т. 1. С. 9–15.
5. 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.

6. Комаров Ф. И., Анисимов В. Н., Лихницкая И. И. Геронтология и гериатрия в России: состояние и перспективы // *Клин. геронтол.* 1996. № 4. С. 3–8.

7. Лазебник Л. Б. Задачи по подготовке гериатрических кадров в России // *Клин. геронтол.* 2003. Т. 6. № 7–8. С. 3–5.

8. Михайлова О. Н., Анисимов В. Н., Сидоренко А. В. Развитие геронтологии в России: роль международного сотрудничества. СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2005.

9. Подготовка научных кадров по специальности 14.00.53 — геронтология и гериатрия (нормативные акты и рекомендации): Метод. пособие / Под ред. В. Х. Хавинсона, В. Ю. Рыбникова, А. Л. Арьева и др. СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2002.

10. *Пожилый человек* в современном мире: Сб. работ / Под ред. Ю. А. Щербука, А. Н. Ржаненкова, В. Н. Анисимова, В. Х. Хавинсона. СПб.: ООО «ИПК «КОСТА», 2008.

11. *Пожилые люди* в Российской Федерации: положение, проблемы, перспективы. Национальный доклад. М.: Права человека, 2002.

12. *Практическая гериатрия* (Избранные клинические и организационные аспекты) / Под ред. Л. Б. Лазебника. М.: Межведомств. науч. совет по геронтол. и гериатрии при РАМН и МЗ РФ; ЗАО «Объединенная редакция «Боргес»», 2002.

13. *Программа* «Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения России» / Под ред. В. Н. Анисимова, В. С. Баранова, В. Х. Хавинсона и др. СПб.: ИПК «КОСТА», 2008.

14. *Руководство по геронтологии* / Под ред. В. Н. Шабалина. М.: Цитадель-трейд, 2005.

15. *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.

16. *Руководство по геронтологии и гериатрии*: В 4-х т. / Под ред. В. И. Ярыгина, Л. С. Мелентьева. Введение в клиническую геронтологию. М.: ГОЭТАР, 2005.

17. *Словарь терминов* по социальной геронтологии / Под ред. Р. Ш. Бахтиярова, В. В. Безрукова, И. Н. Бондаренко и др. М.–Самара, 1999.

18. *Хрисанфова Е. Н.* Основы геронтологии (антропологические аспекты): Учеб. для студ. вузов. М.: Гуманит. изд. центр «ВЛАДОС», 1999.

19. *Яцемирская Р. С., Беленькая И. Г.* Социальная геронтология: Учеб. пос. для студ. вузов. М.: Гуманит. изд. центр «ВЛАДОС», 2003.

20. *Anisimov V. N.* Experimental research on aging in Russia // *Exp. Geront.* 2001. Vol. 26. P. 935–946.

21. *Anisimov V. N., Lazebnik L. B.* Current status and perspectives of gerontology in Russia // *Aging. Clin. Exp. Res.* 2000. Vol. 12. P. 53–58.

*Adv. gerontol.* 2009. Vol. 22, № 1. P. 7–10

*V. N. Anisimov<sup>1</sup>, O. N. Mikhailova<sup>2</sup>*

**THE 15TH ANNIVERSARY OF THE GERONTOLOGICAL SOCIETY OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES**

<sup>1</sup> Gerontological Society of the Russian Academy of Sciences, N. N. Petrov Research Institute of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny-2, St.-Petersburg 197758, Russia; e mail: aging@mail.ru;

<sup>2</sup> St.-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St.-Petersburg 197110, Russia; e mail: ibg@gerontology.ru

The article highlights main activities and results as well as major trends of developments and undertakings of the Gerontological Society of the Russian Academy of Sciences founded in March 1994.

**Key words:** *Russian Gerontological Society, activities and main results*

*В. Х. Хавинсон<sup>1</sup>, В. Н. Анисимов<sup>2</sup>*

## 35-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ИССЛЕДОВАНИЙ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СТАРЕНИЯ

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru; <sup>2</sup> НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ, 197758 Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68, Песочный-2; e-mail: aging@mail.ru

В статье обобщены результаты многолетних исследований авторов, посвященных изучению механизмов старения и эффективности пептидных биорегуляторов в профилактике возрастной патологии. Приводятся данные по оценке действия пептидов, полученные с использованием наиболее современных методик в научных учреждениях России, США, Великобритании, Германии, Италии, Испании, Франции. Предложена молекулярная модель комплементарного взаимодействия коротких пептидов с промоторными участками генов, которая лежит в основе инициации синтеза белка. Обсуждаются перспективы применения пептидных биорегуляторов для профилактики преждевременного старения трудоспособного населения России.

**Ключевые слова:** пептидные биорегуляторы, старение, возрастная патология, рак, профилактика

В течение многих лет феномен старения рассматривался в рамках этических и социальных проблем. Только за последнее столетие общество осознало, что процесс старения нужно исследовать в другом аспекте — как специальный физиологический механизм организма, имеющий определенное эволюционное значение [2].

Старение — самая сложная проблема медицины и биологии. Процесс старения — это постепенная инволюция тканей и нарушение функций организма. Симптомы старости появляются уже в конце репродуктивного периода и становятся более интенсивными по мере дальнейшего старения.

В конце XIX в. И. И. Мечников показал, что повышение клеточного иммунитета способствует увеличению продолжительности жизни. Он разработал фагоцитарную теорию иммунитета и считал, что в самом организме человека заложены возможности, позволяющие успешно бороться с патологической старостью [40].

Экспериментальные и клинические исследования в геронтологии показали, что иммунная защита организма является первой системной функцией, которая нарушается при старении [49, 87]. Пептидные экстракты тимуса и пептиды, выделенные из этих экстрактов, были первыми препаратами, предложенными для коррекции иммунодефицитного состояния [86, 92, 94].

Происхождение пула коротких регуляторных пептидов в молодом организме стало очевидным после открытия убиквитин-опосредованной деградации белков в протеосомах [88]. В этой работе показано, что короткие пептиды играют важную роль в передаче биологической информации, как, например, аутокринные гормоны и нейропептиды. Один высокомолекулярный белок может быть гидролизован разными путями, что приводит к возникновению нескольких коротких пептидов. Этот механизм может производить пептиды, несущие совершенно разные биологические функции по сравнению с материнской макромолекулой [95]. Было показано, что в макромолекулах белков имеется несколько типов повторяющихся блоков аминокислотных остатков с заряженными боковыми группами. Наибольшее количество таких блоков статистически достоверно содержится в структурах факторов транскрипции [97].

В 1961 г. F. Jacob и J. Monod [96] предложили модель генетической регуляции белкового синтеза при участии низкомолекулярного лиганда, который вытесняет репрессор и вызывает аллостерический конформационный переход в структуре ДНК в бактериальной клетке. Однако в теориях генного контроля синтеза белков высших организмов регулирующая роль коротких пептидов до начала работ нашего коллектива не рассматривалась.

При старении, кроме снижения иммунитета, происходят и другие изменения на клеточном уровне. В частности, внутренняя структура клеточного ядра также изменяется при старении. ДНК-белковый комплекс клеточного ядра (хроматин) самоорганизуется в хромосомы только при клеточном делении. В стационарном состоянии хроматин существует в двух разновидностях — эухроматин и гетерохроматин [120]. Гетерохроматин обычно локализован на периферии ядра и содержит, в целом, неактивную часть генома: гены, блокированные репрессорами. Соотношение эухроматин/гетерохроматин меняется при старении за счет уменьшения

Видовой предел жизни человека — 110–120 лет



Рис. 1. Видовая продолжительность жизни человека и его биологический резерв

содержания активного эухроматина, что определяет снижение синтеза белка в клетке [121].

Таким образом, фаза старения организма имеет много уровней дисфункции и может быть классифицирована как системный синдром [2]. Перспективные результаты коррекции иммунодефицитов с помощью эндогенных регуляторных пептидов безусловно указывали на необходимость дальнейшего расширения исследований [39, 92].

Известно, что видовой предел продолжительности жизни животных и человека примерно на 30–40 % превышает среднюю длительность жизни. Это связано с воздействием на организм разных неблагоприятных факторов, которые приводят к изменению экспрессии и структуры генов, что сопровождается нарушением синтеза белка и снижением функций организма (рис. 1).

В начале 1970-х гг. нами изучался механизм иммунодепрессии в эксперименте и в клинических исследованиях. Было установлено, что по мере старения происходит инволюция центрального

органа иммунной системы — тимуса и нейроэндокринной системы — эпифиза [2, 37, 49]. Также было выявлено существенное снижение синтеза белка в клетках разных тканей организма [26].

Для восстановления функций тимуса, эпифиза и других органов нами был разработан специальный метод для извлечения, очищения и фракционирования низкомолекулярных пептидов из экстрактов этих органов [38, 49, 99, 100, 123, 124]. Выделенные низкомолекулярные пептиды из тимуса (препарат «Тималин») и из эпифиза (препарат «Эпиталамин») животных были изучены в разных биологических моделях. Эти пептидные препараты в многочисленных экспериментах способствовали достоверному увеличению средней и, в ряде случаев, максимальной продолжительности жизни мышей и крыс (табл. 1), а также замедлению у них старения репродуктивной системы, двигательной активности и физической выносливости [20, 49, 52, 68–72, 89, 98]. Особенно следует отметить отчетливую корреляцию увеличения средней продолжительности жизни и основного показателя клеточного иммунитета (реакция бластной трансформации лимфоцитов в ответ на фитогемагглютинин — РБТЛ с ФГА), характеризующего функцию Т-лимфоцитов [73].

Значительное увеличение средней продолжительности жизни животных было связано, безусловно, с тем, что низкомолекулярные пептиды, выделенные из эпифиза и тимуса, обладали достоверной противоопухолевой активностью в отношении ряда перевиваемых опухолей, тормозили спонтанный и индуцированный канцерогенез у крыс и мышей разных линий, включая трансгенных (табл. 2) [2, 12, 39, 49, 66, 74, 76, 109].

Таблица 1

#### Влияние пептидных биорегуляторов на продолжительность жизни лабораторных животных

Вид, линия животных	Пол	Начало введения, мес	Продолжительность жизни, % к контрольной группе			Популяционная скорость старения, % к контрольной группе	Влияние на развитие спонтанных опухолей	Номер ссылки
			средняя	СПЖ 10 % последних особей	максимальная			
<i>Эпиталамин</i>								
Крысы	Самки	3,5	+25*	+27*	+6	–52*	↓	[89]
Крысы		15	+6	НО	+9	–72*	↓	[16]
Мыши СЗН/Sp		3,5	+31*	+20*	+14	–27*	↓	[10, 73]
Мыши		3,5	+13	0	+5	–23*	↓	[11]
SHR		3,5	+11*	0	–2	+2	↓	[7, 80]
		12	+6	НО	–3	НО	↓	[7, 80]

Вид, линия животных	Пол	Начало введения, мес	Продолжительность жизни, % к контрольной группе			Популяционная скорость старения, % к контрольной группе	Влияние на развитие спонтанных опухолей	Номер ссылки
			средняя	СПЖ 10 % последних особей	максимальная			
<i>Тималин</i>								
Мыши C3H/Sn	Самки	3,5	+28*	НО	+11	НО	↓	[10, 73]
Мыши		3,5	+12*	0	0	-9	↓	[11]
SHR		3,5	-2	НО	-6	НО	↓	[7, 80]
		12	+13a	НО	0	НО	↓	[7, 80]
<i>Glu-Trp</i>								
Крысы	Самки	4	+2	+10	+14	-42*	↓	[75]
<i>Lys-Glu</i>								
Мыши CBA	Самки	6	+3*	+3	+7	-23*	↓	[12, 50, 72]
<i>Ala-Glu-Asp-Gly</i>								
Крысы	Самки	4	LD: -9	LD: -13*	LD: -6	LD: +26*	↓	[27]
			LL: +10*	LL: -5	LL: +3	LL: -4	↓	
			NL: +1	NL: +17*	NL: +11	NL: -36*	↓	
	Самцы	4	LD: -2	LD: +7	LD: +13	LD: 0	↓	[28]
			LL: +9	LL: +1	LL: +1	LL: +25*	↓	
			NL: +5	NL: +5	NL: +9	NL: +5	↓	
Мыши SHR	Самки	3	0	+13*	12	-29*	↓	[78]
Мыши CBA		6	+5*	+14	+42	-46*	↓	[51, 72]
Мыши SAMR-1		2	+5	-9	-8	+66	=	[14, 83]
Мыши SAMP-1	Самки	2	+7*	+1	+8	+59	=	[14, 83]
Мыши HER 2/neu		2	К: -12*	К: -3	К: -16	+18	↓	[18, 79, 128]
			П: +13*	П: +13*	П: +12	-6	↓	
<i>DSIP</i>								
Мыши SHR	Самки	3	+2	+17*	+24	-16*	↓	[127]

\* Разница с контролем статистически достоверна,  $p < 0,05$

Примечание. НО — не определяли; К — курсовое введение, П — постоянное; DSIP — delta-sleep inducing peptide, Trp-Ala-Gly-Asp-Als-Ser-Gly-Glu; LD — световой режим 12 ч : 12 ч; LL — 24 ч свет; NL — естественное освещение Северо-Запада России; ↓ — снижение частоты и/или множественности и/или увеличение латентного периода опухолей; = — отсутствие эффекта

Таблица 2

### Влияние пептидных биорегуляторов на индуцированный канцерогенез у лабораторных животных

Препарат	Вид, линия животных	Канцерогенный агент	Основная локализация опухолей	Влияние на развитие опухолей	Номер ссылки
Эпиталамин	Крысы	ДМБА	Молочная железа	↓	[90]
		НЭМ трансплацентарно	Нервная система, почки	↓	[25, 64]
		рентгеновское облучение	Злокачественные опухоли разных локализаций	↓	[9]

Препарат	Вид, линия животных	Канцерогенный агент	Основная локализация опухолей	Влияние на развитие опухолей	Номер ссылки
Тималин	Крысы	ДМБА	Молочная железа	↓	[6]
		НЭМ трансплацентарно	Нервная система, почки	↓	[25, 64]
		рентгеновское облучение	Злокачественные опухоли разных локализаций	↓	[9]
	Мыши	рентгеновское облучение	Молочная железа	↓	[17]
<i>Glu-Trp</i>	Крысы	<sup>90</sup> Sr и <sup>137</sup> Cs	Молочная железа	↓	[8]
<i>Lys-Glu</i>	Крысы	БГБНА	Мочевой пузырь	↓	[41]
		ДМГ	Толстая кишка	↓	[42]
	Мыши <i>SHR</i>	<i>HER-2/neu</i>	Молочная железа	↑	[1, 79]
<i>Ala-Glu-Asp-Gly</i>	Крысы	постоянное освещение	Опухоли разных локализаций	↓	[27, 28]
		естественное освещение*	Опухоли разных локализаций	↓	[27, 28]
		ДМГ	Толстая кишка	↓	[77, 117]
	Мыши <i>C3H/He</i>	<i>MMTV</i>	Молочная железа	↓	[46]
	Мыши <i>FVB/N</i>	<i>HER-2/neu</i>	Молочная железа	↓	[25]

\* Естественное освещение Северо-Запада России (г. Петрозаводск)

Примечание. БГБНА — *N*-бутил-*N*(4-гидроксibuтил)-нитрозамин; ДМБА — 7,12-диметилбенз(а)-антрацен; ДМГ — 1,2-диметилгидразин; НЭМ — *N*-нитрозоэтилмочевина; *HER-2/neu* — онкоген рака молочной железы; *MMTV* — вирус рака молочной железы мышей

Введение самцам и самкам крыс эпиталона оказывало нормализующее влияние на свободно-радикальные процессы, большинство гормонально-метаболических и поведенческих показателей у животных, содержащихся в условиях постоянного или естественного режимов освещения, и приводило к замедлению процессов старения, торможению развития у них возрастной патологии, включая новообразования, и увеличению продолжительности жизни [27, 28].

В специальных экспериментах было установлено, что короткие пептиды, выделенные из разных органов и тканей, а также их синтезированные аналоги (ди-, три-, тетрапептиды), обладают достоверной тканеспецифической (геноспецифической) активностью как в культуре клеток, так и в экспериментальных моделях у молодых и старых животных [47, 101].

Воздействие пептидов приводило к тканеспецифической стимуляции синтеза белка в клетках тех органов, из которых эти пептиды были выделены. Эффект усиления синтеза белка при введении пептидов выявлен у молодых и старых животных [26].

Особенно значимым явился факт восстановления репродуктивной системы у старых самок крыс после введения пептидного препарата эпифиза [21, 89]. Так, состояние постоянного эструса у животных, аналогичная менопаузе у женщин, с исходного значения 95 % уменьшилась после вве-

дения препарата до 52 %, а остальные фазы цикла, характерные для нормы, возросли с исходных 5 до 48 %. Необходимо подчеркнуть, что в другом эксперименте исходно ни у одной крысы беременность после спаривания не наступала. После введения препарата эпифиза при повторном спаривании у четырех животных из 16 наступила беременность и у них родились по 5–9 здоровых крысят [21, 89].

Таким образом, были установлены главные преимущества низкомолекулярных пептидов: они обладали высокой биологической активностью, проявляли тканеспецифичность, у них отсутствовала видоспецифичность и иммуногенность. Эти характеристики сближали регуляторные пептиды с пептидными гормонами [49, 98, 119].

В течение многих лет проводилось подробное изучение молекулярных масс, химических свойств, аминокислотного состава и последовательности аминокислот низкомолекулярных пептидов из тимуса, эпифиза и других органов [114, 123–126, 130]. Полученные результаты были использованы для осуществления химического синтеза некоторых коротких пептидов. Сравнение показало, что биологическая активность природных и синтетических препаратов в основном идентична. Так, например, дипептид *Glu-Trp* стимулировал иммунитет [37, 98, 125, 126]. Биологическая активность природных и синтетиче-

ских пептидов была сходной при стандартном тестировании в культуре тканей и у животных (см. табл. 1 и 2) [49, 98]. Препарат эпифиза «Эпиталамин» и синтетический пептид эпиталон при добавлении в питательную среду на стадии личинок существенно (до 52 %) увеличивали среднюю продолжительность жизни самцов и самок дрозофил разных линий [13, 56, 58–60, 81, 82]. Эти результаты указывали на перспективность применения пептидов в качестве геропротекторных препаратов. Учитывая актуальность поиска новых лекарственных средств — геропротекторов, были проведены доклинические исследования на разных структурных уровнях.

**На уровне целого организма** у разных животных было продемонстрировано значительное разнообразие биологической активности коротких пептидов и особенно пептидов тимуса и эпифиза, включающее антиоксидантный эффект, влияние на пролиферативную активность и апоптоз (табл. 3) [3, 4, 15, 19, 30, 45, 53, 57, 63, 67, 85, 91, 110, 111, 113, 118, 129].

**На уровне клеточных структур** было обнаружено, что короткие пептиды активируют гетерохроматин в клеточных ядрах людей старческого возраста [120, 121].

Как уже упоминалось выше, в клеточном ядре существуют две разновидности хроматина: светлый эухроматин и плотный гетерохроматин, расположенный рядом с ядерной мембраной. Транскрипция генов имеет место в светлой фазе — в эухроматине. При старении объем гетерохроматина в ядре увеличивается, в среднем, от 63 до 80 %. Регуляторные пептиды увеличивают содержание эухроматина в ядре. Это означает, что большее число генов оказывается доступным для факторов транскрипции, транскрипция генной информации происходит более интенсивно и синтез белка увеличивается. Иными словами, чем выше содержание эухроматина в ядре, тем интенсивнее синтез белка в клетке [98, 120, 121].

Крайне важным явилось обнаружение способности пептидов индуцировать дифференцирование полипотентных клеток [112]. Так, добавление пептидов сетчатки к полипотентным клеткам эктодермы ранней гастрюлы лягушки *Xenopus laevis* привело к возникновению клеток сетчатки и пигментного эпителия. Это наблюдение в значительной степени объясняет явный клинический эффект препарата у людей при дегенеративных заболеваниях сетчатки [112] и у животных с генетически детерминированным пигментным ретинитом [98].

**На уровне хромосом** число хромосомных aberrаций используется как маркер повреждений ДНК в стареющем организме. Соматические мутации могут возникать из-за накопления устойчивых aberrаций и

лежат в основе возрастной патологии, включая развитие злокачественных опухолей. Достоверная антимутагенная и репаративная активность пептидов тимуса и эпифиза была подтверждена снижением числа хромосомных aberrаций в клетках костного мозга и эпителия роговицы животных с ускоренным старением [43].

**На уровне регуляции активности генов** установлено, что пептиды *Lys-Glu* и *Ala-Glu-Asp-Gly* при введении в организм трансгенных мышей подавляют экспрессию гена *HER-2/neu* (рак молочной железы человека) в 2–3,6 раза, по сравнению с контролем. Это подавление экспрессии гена сопровождается достоверным уменьшением диаметра опухоли [1, 79].

Обнаружено, что добавление тетрапептида *Ala-Glu-Asp-Gly* в культуру легочных фибробластов человека индуцирует экспрессию гена теломеразы, активность теломеразы и способствует удлинению теломера в 2,4 раза. Активация экспрессии гена сопровождается увеличением числа делений клеток на 42,5 %, что демонстрирует преодоление предела клеточного деления Хейфлика [54, 55].

Таблица 3

**Биологические эффекты *Lys-Glu* и *Ala-Glu-Asp-Gly*\***

Показатель	<i>Lys-Glu</i>	<i>Ala-Glu-Asp-Gly</i>
Масса тела	↑	↑
Поглощение корма	=	=
Двигательная активность	↓	↓
Физическая сила и выносливость	↑	0
Длительность эстрального цикла	=	↓
Число коротких эстральных циклов	=	↑
Возраст выключения эстральной функции	=	↑
Температура тела	↓	↓
Антиоксидантный эффект	=	↑
Развитие спонтанных опухолей	↓=	↓
Индукцированный канцерогенез	↓=	↓
Перевиваемые опухоли	↓=	↓=
Продолжительность жизни		
средняя	=	↑
последних 10 %	↑	↑
максимальная	↑	↑

\* По сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе

Примечание. = — отсутствие эффекта;

↑ — увеличение; ↓ — уменьшение

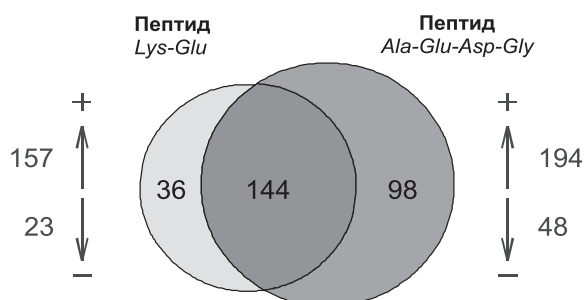


Рис. 2. Влияние пептидов на экспрессию генов в сердце мыши (исследование выполнено совместно с Национальным институтом старения, Балтимор, США) [49].

Исследовано 15247 генов (ДНК-микрочиповая технология); максимальное повышение — в 6,61 раза, максимальное снижение — в 2,71 раза

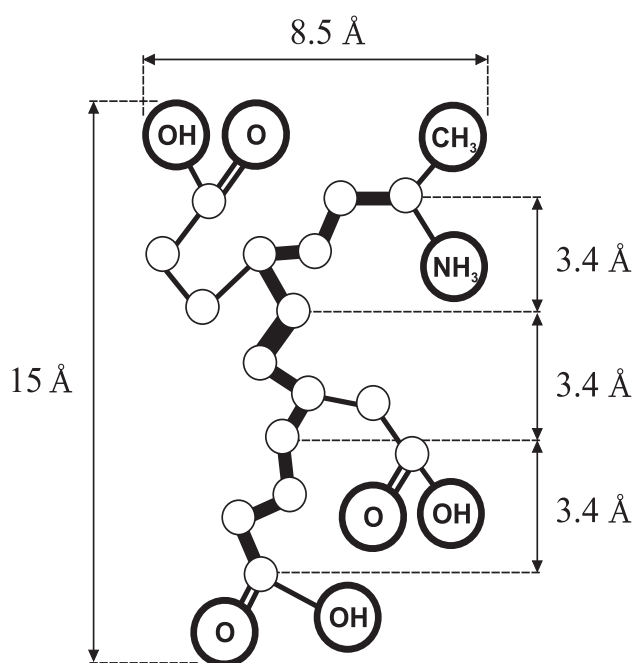


Рис. 3. Развернутая конформация пептида *Ala-Glu-Asp-Gly* (проекция на плоскость).

Представлены концевые и боковые функциональные группы, способные к комплементарным взаимодействиям с ДНК. —NH<sub>2</sub>, —OH — протон-донорные группы; =O — протон-акцепторные группы; —CH<sub>3</sub> — гидрофобная (метильная) группа. Утолщенная линия обозначает основную пептидную цепь

С использованием ДНК-микрочиповой технологии исследовали влияние ди- и тетрапептидов *Lys-Glu*, *Glu-Trp*, *Ala-Glu-Asp-Gly*, *Ala-Glu-Asp-Pro* на экспрессию 15247 генов сердца и головного мозга мышей до и после введения пептидов [23, 24, 53, 65]. В эксперименте использовали клоны, входящие в библиотеку кДНК Национального института старения США. Были получены уникальные данные по изменению экспрессии разных генов под влиянием пептидов (рис. 2). Важным выводом явилось то, что каждый

пептид специфически регулирует конкретные гены. Результаты эксперимента указывают на существующий механизм пептидной регуляции генетической активности. В эксперименте было также установлено, что дипептид *Lys-Glu*, обладающий иммуномодулирующей активностью, регулирует экспрессию гена интерлейкина-2 в лимфоцитах крови [104].

На молекулярном уровне существовал очевидный разрыв между многочисленными доказательствами специфических эффектов, вызванных регуляторными пептидами в активации транскрипции генов [53, 55, 56, 61, 65, 104–106, 115], и ограниченными схемами процесса, который лежит в основе селективного связывания фактора транскрипции со специфическими сайтами ДНК. При этом неспецифическое связывание белков с двойной спиралью ДНК было доказано физико-химическими методами [44]. Для активации транскрипции гена в клетках высших организмов, как правило, требуются десятки макромолекулярных активаторов и факторов транскрипции.

Нами была предложена молекулярная модель взаимодействия регуляторных пептидов и двойной спирали ДНК на промоторном участке гена (рис. 3, 4) [44, 106, 115].

Геометрическая и химическая комплементарность аминокислотной последовательности пептида и последовательности нуклеотидных пар ДНК были положены в основу молекулярной модели. Регуляторный пептид распознает специфический сайт в двойной спирали ДНК, если его собственная аминокислотная последовательность комплементарна на достаточном протяжении последовательности нуклеотидов ДНК, другими словами — их взаимодействие специфично из-за совпадения последовательностей.

Каждая последовательность нуклеотидных пар в двойной спирали ДНК образует уникальный узор функциональных групп на поверхности большой канавки двойной спирали ДНК. Пептид в развернутой β-конформации может комплементарно расположиться в большой канавке ДНК вдоль оси двойной спирали. Литературные данные о молекулярной геометрии двойной спирали ДНК и пептидной β-нити были использованы для того, чтобы найти последовательность нуклеотидных пар для специфического связывания ДНК и пептида *Ala-Glu-Asp-Gly*. Скрининг показал, что этот тетрапептид может быть размещен в большой канавке ДНК с последовательностью нуклеотидов на ведущей цепи *ATTTG* (или *ATTTC*) в соответствии с комплементарностью расположения их функциональных групп [44].

Для экспериментальной проверки молекулярной модели были использованы синтетические препараты: ДНК [поли(*dA-dT*) : поли(*dA-dT*)] (двойная спираль) и тетрапептид *Ala-Glu-Asp-Gly*. С помощью гельхроматографии было доказано, что пептид *Ala-Glu-Asp-Gly* образует устойчивый межмолекулярный комплекс с двойной спиралью ДНК [115].

Комплементарное связывание пептида с последовательностью нуклеотидов на ведущей цепи ТАТАТА двойной спирали может быть осуществлено посредством шести водородных и одной гидрофобной связей между функциональными группами обоих участников.

В нормальных физиологических условиях ДНК существует в форме двойной спирали, две полимерных цепи которой удерживаются вместе водородными связями между парами оснований на каждой цепи. Большинство биологических процессов, включающих ДНК (транскрипция, репликация), требует, чтобы двойная спираль разделилась на отдельные цепи. В частности, известно, что локальное разделение цепей двойной спирали предшествует транскрипции генов РНК полимеразой. Для того, чтобы началась транскрипция (синтез матричной РНК), двойная спираль ДНК должна быть освобождена от гистонов, а в том месте, где начинается синтез матричной РНК, цепи двойной спирали должны быть разделены (рис. 5).

С использованием спектрофотометрии в ультрафиолетовой области растворов синтетической двойной спирали ДНК и тетрапептида *Ala-Glu-Asp-Gly* обнаружен концентрационно зависимый гиперхромный эффект (увеличение оптической плотности раствора при длине волны 260 нм) в смеси пептида и двуспиральной ДНК. Гиперхромный эффект свидетельствует о частичном разрушении водородных связей между нуклеотидными парами двойной спирали и о локальном разделении цепей двойной спирали (аллостерическое конформационное изменение) [44, 106, 115].

В специальном эксперименте установлено, что разделение цепей (плавление) свободной ДНК происходит при температуре +69,5 °С. В системе ДНК с тетрапептидом плавление спирали произошло при +28 °С и характеризовалось снижением показателей энтропии и энтальпии примерно в 2 раза [62]. Этот факт указывает на термодинамически облегченный путь разделения цепей ДНК при температурном режиме, характерном для биохимических процессов большинства живых организмов. Эксперименты *in vitro* показывают, что короткий

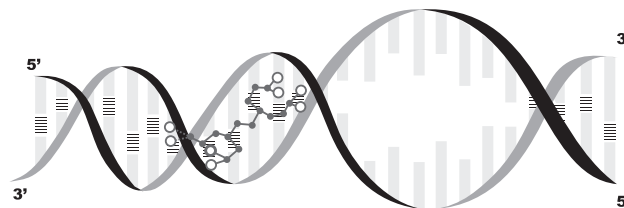


Рис. 5. Локальное разделение цепей [поли(*dA-dT*) : поли(*dA-dT*)] в результате связывания пептида *Ala-Glu-Asp-Gly* в большой канавке двойной спирали ДНК

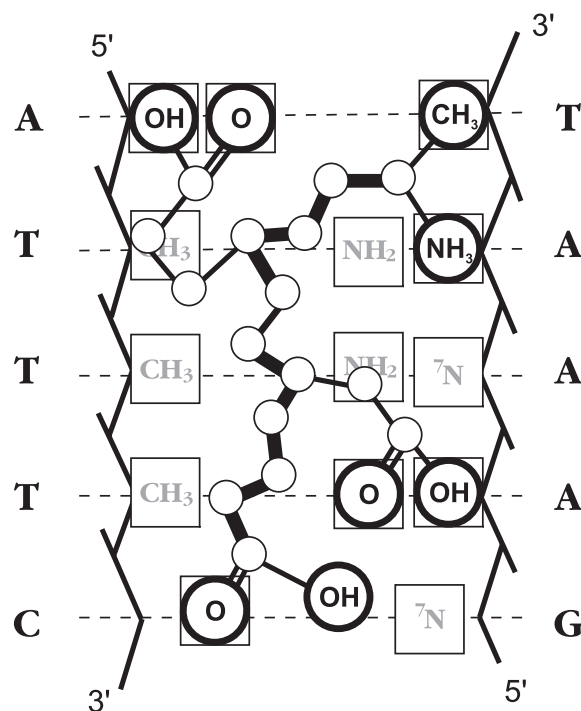


Рис. 4. Модель комплементарного взаимодействия пептида *Ala-Glu-Asp-Gly* с двойной спиралью ДНК (комплекс ДНК-пептид на промоторном участке гена теломеразы)

пептид определенной структуры и аминокислотной последовательности может участвовать в активации транскрипции генов на этапе разделения цепей двойной спирали ДНК. Биохимический аспект этого факта состоит в сходстве структуры и аминокислотной последовательности регуляторного пептида и специфического участка пептидной цепи макромолекулярного фактора транскрипции.

Таким образом, изучение биологической активности пептидов на разных структурных уровнях и физико-химических процессов их взаимодействия показало несомненную высокую физиологическую активность пептидных регуляторов. Основным выводом явилось то, что пептиды обладают способностью регулировать экспрессию генов. В до-

клинических исследованиях установлена высокая биологическая активность и безопасность синтезированных пептидов [49, 98]. Так, введение пептидов *Lys-Glu*, *Ala-Glu-Asp-Gly* животным способствовало уменьшению частоты развития опухолей и увеличению средней продолжительности жизни (см. табл. 1, 2). Пептид *Ala-Glu-Asp-Pro* стимулировал регенерацию нерва [45], пептид *Lys-Glu-Asp-Trp* снижал уровень глюкозы в крови у животных с экспериментальным сахарным диабетом [48, 107].

Учитывая достоверную биологическую активность пептидов, следующим целесообразным этапом явилось изучение пептидных регуляторов у обезьян. Значительным достижением оказался результат восстановления уровня секреции мелатонина до нормы у старых обезьян после введения пептида эпифиза [29, 93, 102]. У этих же старых обезьян после введения пептида восстановился до нормы суточный ритм секреции основного гормона надпочечников — кортизола.

Учитывая обнадеживающие данные, свидетельствующие о высокой геропротекторной активности как природных тканеспецифических, так и синтетических пептидных препаратов, особое внимание в последние годы было уделено изучению геропротекторной активности пептидов у людей пожилого и старческого возраста [31–33, 108]. Так, ежегодное курсовое применение препаратов тимуса и эпифиза привело к достоверному снижению смертности (табл. 4), что было связано с улучшением функции иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем, мозга, повышением плотности костной ткани [31–33]. Следует отметить, что применение препарата тимуса привело к снижению в два раза частоты острых респираторных заболеваний [31–33, 108, 113]. Особенно значимым явился факт восстановления уровня секреции мелатонина у пациентов после введения препарата эпифиза [32, 34, 36]. Эти результаты открывают перспективы для решения демографических проблем [5].

Таблица 4

#### Влияние пептидных препаратов на уровень смертности пациентов пожилого и старческого возраста [32]

Группа	Показатель	Контрольная группа (применение поливитаминов)	Применение	
			препарата эпифиза	комплекса препаратов тимуса и эпифиза
Пожилой возраст (60–74 года)	Исходный средний возраст, лет	69,3±2,2	71,1±1,4	Исследование не проводилось
	Смертность в течение 8 лет, %	13,6	8,5*	
	Смертность в течение 12 лет, %	44,1	22,3*	
Старческий возраст (75–89 лет)	Исходный средний возраст, лет	80,2±1,6	81,5±2,1	82,1±2,3
	Смертность в течение 6 лет, %	81,8	45,8*	33,3*

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в контрольной группе

### Заключение

Исследование механизмов старения показало, что в основе этого процесса лежит инволюция основных органов и тканей организма, которая сопровождается снижением синтеза белка в клетках.

Выделенные из органов молодых животных пептиды при введении в организм способны индуцировать синтез белка, что сопровождается восстановлением основных функций.

Установлено, что длительное применение у животных (как правило, со второй половины жизни) пептидов — как выделенных из органов, так и синтезированных из аминокислот аналогов — приводит к достоверному увеличению средней продол-

жительности жизни на 20–40 % и достижению видового предела.

Обнаружено, что короткие пептиды (ди-, три- и тетрапептиды) способны комплементарно взаимодействовать на промоторном участке генов со специфическими сайтами связывания ДНК, вызывая разделение цепей двойной спирали и активацию РНК полимеразы. Выявление феномена пептидной активации транскрипции генов указывает на природный механизм поддержания физиологических функций организма, в основе которого лежит комплементарное взаимодействие ДНК и регуляторных пептидов. Этот процесс является фундаментом развития и функционирования жи-

вой материи (рис. 6, 7), а старение представляет собой эволюционно детерминированный биологический процесс возрастного изменения экспрессии и структуры генов.

Профилактическое применение пептидных препаратов у людей привело к значительному восстановлению основных физиологических функций и достоверному снижению смертности в разных возрастных группах в течение 6–12 лет.

Необходимо подчеркнуть, что данный подход к профилактике старения базируется не только на экспериментальных и клинических данных, но и на технологических разработках, имеющих мировую новизну [53, 84, 98, 99, 100, 106, 110, 114].

Авторы и их коллективы смеют надеяться, что весь комплекс 35 летних экспериментальных и клинических исследований может явиться важным вкладом в развитие научного наследия выдающегося отечественного ученого И. И. Мечникова в области геронтологии и принести большую пользу людям, особенно в пожилом и старческом возрасте.

\*\*\*

Авторы выражают искреннюю признательность академикам РАН В. Т. Иванову, С. Г. Инге-Вечтомову, А. Д. Ноздрачеву, академикам РАН и РАМН М. А. Пальцеву и Р. В. Петрову, академиком РАМН В. Г. Артамоновой, И. П. Ашмарину, Н. П. Бочкову, Ф. И. Комарову, Е. А. Корневой, Б. А. Лапину, Н. П. Напалкову, Г. А. Софронову, К. В. Судакову, Б. И. Ткаченко, В. А. Тутельяну, академиком АМН Украины, членам-корреспондентам РАМН О. В. Коркушко и Г. М. Бутенко, члену-корреспонденту РАН Д. П. Дворецкому, члену-корреспонденту РАМН Г. М. Яковлеву, профессорам А. В. Арутюняну, Н. Д. Гончаровой, И. М. Кветному, Б. И. Кузнику, В. В. Малинину, В. Г. Морозову, Г. А. Рыжак, Л. К. Шатаевой, докт. мед. наук М. А. Забежинскому, докт. биол. наук И. Г. Попович, докт. мед. наук В. Б. Шатило, заслуженному врачу РФ Л. В. Козлову, канд. хим. наук Е. И. Григорьеву, кандидатам медицинских наук С. В. Анисимову, И. Э. Бондареву и И. А. Виноградовой, кандидатам биологических наук И. Н. Алимовой, Н. Ю. Заварзиной, О. Н. Михайловой,

## Литература

1. Алимova И. Н., Забежинский М. А., *Provinciali M.* и др. Влияние эпиталона и вилона на развитие опухолей молочной железы у самок трансгенных мышей *erbB-2/neu* // *Вопр. онкол.* 2002. Т. 48. № 1. С. 57–60.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
3. Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Хавинсон В. Х. Мелатонин и эпиталамин угнетают процесс перекисного окисления липидов у крыс // *Докл. РАН.* 1996. Т. 348. № 2. С. 765–767.
4. Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Хавинсон В. Х. Влияние мелатонина и эпиталамина на активность системы антиоксидантной защиты у крыс // *Докл. РАН.* 1997. Т. 352. № 6. С. 831–833.



Рис. 6. Роль пептидов в цикле биосинтеза ДНК, РНК, белков

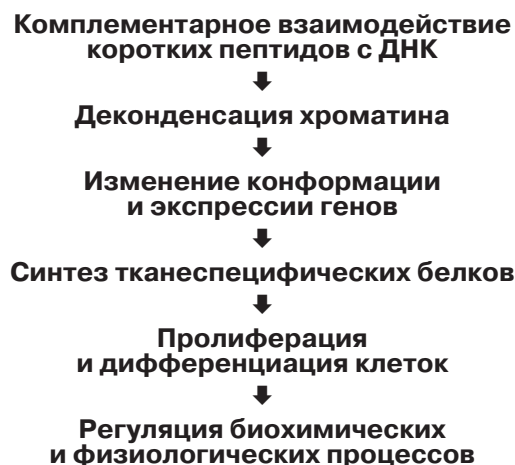


Рис. 7. Механизм пептидной регуляции развития живой материи

С. В. Розенфельд, А. В. Семенченко, канд. техн. наук А. И. Михальскому и зарубежным коллегам — профессорам J. Atzpodien (Германия), К. R. Boheler (США), С. Franceschi (Италия), Е. Lakatta (США), Т. А. Лежаве (Грузия), J. Martinez (Франция), М. Passeri (Италия), Y. Touitou (Франция), I. Zisman (Израиль), А. И. Яшину (США) за многолетнюю помощь и участие в работе.

5. Анисимов В. Н., Баранов В. С., Хавинсон В. Х. и др. Программа «Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения России». СПб.: ИПК «КОСТА», 2008.
6. Анисимов В. Н., Данецкая Е. В., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Тормозящее влияние полипептидного фактора тимуса на развитие аденокарцином молочной железы, индуцированных 7,12-диметилбенз(а)антраценом у самок крыс // *Докл. АН СССР.* 1980. Т. 250. № 6. С. 1485–1487.
7. Анисимов В. Н., Локтионов А. С., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Увеличение продолжительности жизни и снижение частоты опухолей у мышей при введении полипеп-

тидных факторов тимуса и эпифиза, начатом в разном возрасте // Докл. АН СССР. 1988. Т. 302. № 2. С. 473–476.

8. Анисимов В. Н., Мирецкий Г. И., Морозов В. Г. и др. Влияние синтетического иммуномодулятора тимогена на радиационный канцерогенез у крыс // Вопр. онкол. 1992. Т. 38. № 4. С. 451–458.

9. Анисимов В. Н., Мирецкий Г. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Влияние полипептидных факторов тимуса и эпифиза на радиационный канцерогенез // Бюл. экспер. биол. 1982. Т. 94. № 7. С. 80–82.

10. Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Увеличение продолжительности жизни и снижение частоты опухолей у мышей C3H/Sp под влиянием полипептидных факторов тимуса и эпифиза // Докл. АН СССР. 1982. Т. 263. № 3. С. 742–745.

11. Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Влияние полипептидных факторов тимуса, костного мозга, эпифиза и сосудов на продолжительность жизни и развитие опухолей у мышей // Докл. АН СССР. 1987. Т. 293. № 4. С. 1000–1004.

12. Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Дильман В. М. Сопоставление противоопухолевой активности экстрактов эпифиза, гипоталамуса, мелатонина и сигетина у мышей с перевивным раком молочной железы // Вопр. онкол. 1973. Т. 19. № 10. С. 99–101.

13. Анисимов В. Н., Мылъников С. В., Опарина Т. И., Хавинсон В. Х. Влияние мелатонина и эпителина на продолжительность жизни и перекисное окисление липидов у *Drosophila melanogaster* // Докл. РАН. 1997. Т. 352. № 5. С. 704–707.

14. Анисимов В. Н., Попович И. Г., Забежинский М. А. и др. Влияние эпителина и мелатонина на продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез у мышей с ускоренным старением (SAM) // Вопр. онкол. 2005. Т. 51. № 1. С. 93–98.

15. Анисимов В. Н., Прокопенко В. М., Хавинсон В. Х. Мелатонин и эпителин угнетают процесс свободнорадикального окисления у крыс // Докл. РАН. 1995. Т. 343. № 4. С. 557–559.

16. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х. Влияние полипептидного препарата эпифиза на продолжительность жизни и частоту спонтанных опухолей у старых самок крыс // Докл. АН СССР. 1991. Т. 319. С. 250–254.

17. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х. Применение пептидных препаратов эпифиза (шишковидной железы) в онкологии: двадцатилетний опыт исследования эпителина // Вопр. онкол. 1993. Т. 39. С. 131–142.

18. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Алимова И. Н. и др. Эпителин угнетает развитие опухолей и экспрессию онкогена HER-2/neu в опухолях молочной железы у трансгенных мышей с ускоренным старением // Бюл. экспер. биол. 2002. Т. 133. № 2. С. 199–203.

19. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Влияние эпителина на свободнорадикальные процессы у человека и животных // Успехи геронтол. 1999. Т. 3. С. 133–142.

20. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: двадцатилетний опыт исследований // Успехи соврем. биол. 1993. Т. 113. № 6. С. 752–762.

21. 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. № 2. С. 483–485.

22. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Заварзина Н. Ю. и др. Влияние пептида эпифиза на показатели биологического возраста и продолжительность жизни мышей // Рос. физиол. журн. 2001. Т. 87. № 1. С. 125–136.

23. Анисимов С. В., Бохелер К. Р., Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Изучение действия пептидов вилона и эпителина на экспрессию генов в сердце мыши с помощью технологии на основе микрочипов // Бюл. экспер. биол. 2002. Т. 133. № 3. С. 340–347.

24. Анисимов С. В., Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Влияние мелатонина и тетрапептида на экспрессию генов в головном мозге мышей // Бюл. экспер. биол. 2004. Т. 138. № 11. С. 570–576.

25. Беспалов В. Г., Александров В. А., Анисимов В. Н. и др. Влияние полипептидных факторов тимуса, эпифиза, костного мозга и переднего гипоталамуса на реализацию трансплацентарного канцерогенеза // Экспер. онкол. 1984. Т. 6. № 5. С. 27–30.

26. Бродский В. Я., Хавинсон В. Х., Золотарев Ю. А. и др. Ритм синтеза белка в культурах гепатоцитов крыс разного возраста. Норма и действие пептида ливагена // Изв. АН. Сер. биол. наук. 2001. № 5. С. 517–521.

27. Виноградова И. А., Букалев А. В., Забежинский М. А. и др. Влияние пептида Ala-Glu-Asp-Gly на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у самок крыс при разных световых режимах // Бюл. экспер. биол. 2007. Т. 144. № 12. С. 676–681.

28. Виноградова И. А., Букалев А. В., Забежинский М. А. и др. Геропротекторный эффект пептида Ala-Glu-Asp-Gly у самок крыс, содержащих при разных режимах освещения // Бюл. экспер. биол. 2008. Т. 145. № 4. С. 455–460.

29. Гончарова Н. Д., Хавинсон В. Х., Лапин Б. А. Регулирующее влияние эпителина на продукцию мелатонина и кортизола у старых обезьян // Бюл. экспер. биол. 2001. Т. 131. № 4. С. 466–468.

30. Дятлов Р. В., Красовская И. Е., Ехвалова Т. В. и др. Сравнение антиоксидантных свойств мелатонина, эпителина и глутатиона методом люминолзависимой хемолюминесценции *in vitro* // Докл. РАН. 1997. Т. 356. № 1. С. 129–131.

31. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М., Шатило В. Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб.: Наука, 2002.

32. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006.

33. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А. Геропротекторный эффект пептидного препарата эпифиза эпителина у пожилых людей с ускоренным старением // Бюл. экспер. биол. 2006. Т. 142. С. 328–332.

34. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б., Магдич Л. В. Влияние пептидного препарата эпителина на суточный ритм мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Бюл. экспер. биол. 2004. Т. 137. С. 441–443.

35. Лабунец Н. Ф., Бутенко Г. М., Хавинсон В. Х. Влияние биологически активных факторов шишковидной железы на функцию тимуса и клеточный состав костного мозга и селезенки у мышей разного возраста // Бюл. экспер. биол. 2004. Т. 137. С. 510–512.

36. Лабунец Н. Ф., Бутенко Г. М., Магдич Л. В. и др. Влияние эпителина на циркадианные взаимоотношения эндокринной функции тимуса мелатонинообразующей функции эпифиза у пожилых людей // Бюл. экспер. биол. 2004. Т. 137. С. 578–580.

37. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука, 2000.

38. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Писарев О. А. Выделение из тимуса и изучение природы фактора, стимулирующего иммуногенез // Докл. АН ССР. 1977. Т. 233. С. 491–494.

39. Напалков Н. П., Яковлев Г. М., Анисимов В. Н. и др. Перспективы применения препаратов тимуса для профилактики рака // Вопр. онкол. 1988. Т. 34. С. 515–521.

40. Нобелевский лауреат И. И. Мечников, Т. 2. Избранные труды И. И. Мечникова. СПб.: Гуманистика, 2008.

41. Плисс Г. Б., Мельников А. С., Малинин В. В., Хавинсон В. Х. Влияние вилона и эпителина на возникновение и развитие индуцированных опухолей мочевого пузыря у крыс // Вопр. онкол. 2001. Т. 47. С. 601–607.

42. Плисс Г. Б., Мельников А. С., Малинин В. В., Хавинсон В. Х. Влияние вилона (Lys-Glu) на новообразования, индуцируемые 1,2-диметилгидразином // *Вопр. онкол.* 2005. Т. 51. С. 466–469.
43. Розенфельд С. В., Того Е. Ф., Михеев В. С. и др. Влияние эпیتالона на частоту хромосомных повреждений у мышей SAM с ускоренным старением // *Бюл. экспер. биол.* 2002. Т. 133. № 3. С. 320–322.
44. Ряднова И. Ю., Шатаева Л. К., Хавинсон В. Х. Взаимодействие дезоксирибонуклеиновой кислоты с белками в модельных системах // *Высокомолекулярные соединения.* 2000. Т. 42. С. 833–839.
45. Турчанинова Л. Н., Колосова Л. И., Малинин В. В. и др. Влияние тетрапептида кортагена на регенерацию седящего нерва // *Бюл. экспер. биол.* 2000. Т. 130. С. 654–656.
46. Тутельян В. А., Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Физиологическая роль коротких пептидов в питании // *Бюл. экспер. биол.* 2003. Т. 135. С. 4–10.
47. Хавинсон В. Х. Тканеспецифическое действие пептидов // *Бюл. экспер. биол.* 2001. Т. 132. С. 228–229.
48. Хавинсон В. Х. Влияние тетрапептида на биосинтез инсулина у крыс с аллоксановым диабетом // *Бюл. экспер. биол.* 2005. Т. 140. С. 453–456.
49. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.
50. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Синтетический дипептид вилон (L-Lys-L-Glu) увеличивает продолжительность жизни и угнетает развитие спонтанных опухолей у мышей // *Докл. РАН.* 2000. Т. 372. № 3. С. 421–423.
51. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Синтетический дипептид эпифиза увеличивает продолжительность жизни и угнетает развитие опухолей у мышей // *Докл. РАН.* 2000. Т. 373. № 4. С. 567–569.
52. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н., Заварзина Н. Ю. и др. Влияние вилона на показатели биологического возраста и продолжительность жизни мышей // *Бюл. экспер. биол.* 2000. Т. 130. № 7. С. 88–91.
53. Хавинсон В. Х., Анисимов С. В., Малинин В. В., Анисимов В. Н. Пептидная регуляция генома и старение. М.: Изд-во РАМН, 2005.
54. Хавинсон В. Х., Бондарев И. Э., Бутюгов А. А. Пептид эпیتالон индуцирует теломеразную активность и элонгацию теломера в соматических клетках человека // *Бюл. экспер. биол.* 2003. Т. 135. С. 692–695.
55. Хавинсон В. Х., Бондарев И. Э., Бутюгов А. А., Смирнова Т. Д. Пептид способствует преодолению лимита деления соматических клеток человека // *Бюл. экспер. биол.* 2004. Т. 137. С. 573–577.
56. Хавинсон В. Х., Измайлов Д. М., Обухова Л. К., Малинин В. В. Влияние пептида Ala-Glu-Asp-Gly на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // *Докл. АН.* 2000. Т. 374. № 5. С. 710–711.
57. Хавинсон В. Х., Кветной И. М. Пептидные биорегуляторы ингибируют апоптоз // *Бюл. экспер. биол.* 2000. Т. 130. С. 657–659.
58. Хавинсон В. Х., Мельников С. В. Увеличение продолжительности жизни *Drosophila melanogaster* при воздействии пептида эпифиза // *Докл. АН.* 2000. Т. 373. № 5. С. 707–709.
59. Хавинсон В. Х., Мельников С. В. Влияние тетрапептида эпифиза на состояние антиоксидантной защиты у *Drosophila melanogaster* // *Бюл. экспер. биол.* 2000. Т. 129. С. 420–422.
60. Хавинсон В. Х., Мельников С. В. Влияние эпیتالона на возрастную динамику ПОЛ у *Drosophila melanogaster* // *Бюл. экспер. биол.* 2000. Т. 130. С. 585–588.
61. Хавинсон В. Х., Рыбакина Е. Г., Малинина В. В. и др. Влияние коротких пептидов на реакцию бласттрансформации тимоцитов и процесс сигнальной трансдукции по сфингомиелиновому пути // *Бюл. экспер. биол.* 2002. Т. 133. С. 574–577.
62. Хавинсон В. Х., Соловьев А. Ю., Шатаева Л. К. Плавление двойной спирали ДНК при связывании с геропро-  
текторным тетрапептидом // *Бюл. экспер. биол.* 2008. Т. 145. № 11. С. 560–562.
63. Чалисова Н. Ю., Хавинсон В. Х., Ноздрачев А. Д. Модулирующий и протекторный эффект пептидов тимуса в культуре лимфоидной ткани // *Докл. АН.* 2001. Т. 379. № 3. С. 411–413.
64. Alexandrov V. A., Bespalov V. G., Morozov V. G. et al. Study of the post-natal effects of chemopreventive agents on ethylnitrosourea-induced transplacental carcinogenesis in rats. II. Influence of low-molecular-weight polypeptide factors from the thymus, pineal glands, bone marrow, anterior hypothalamus, brain cortex and brain white substance // *Carcinogenesis.* 1996. Vol. 17. № 8. P. 1931–1934.
65. Anisimov S. V., Boheler K. R., Khavinson V. Kh., Anisimov V. N. Elucidation of the effect of brain cortex tetrapeptide Cortagen on gene expression in mouse heart by microarray // *Neuroendocrinol. Lett.* 2004. Vol. 25. № 1/2. P. 87–93.
66. Anisimov V. N. Pineal gland, aging and carcinogenesis // In: *The Pineal Gland and Cancer* / D. Gupta, A. Attanasio, R. J. Reiter, Eds. London–Tubingen: Brain Res. Promotion, 1988. P. 107–118.
67. Anisimov V. N., Arutjunyan A. V., Khavinson V. Kh. Effects of pineal peptide preparation Epithalamin on free-radical processes in humans and animals // *Neuroendocrinol. Lett.* 2001. Vol. 22. P. 9–18.
68. Anisimov V. N., Bondarenko L. A., Khavinson V. Kh. The pineal peptides: interaction with indoles and the role in aging and cancer // In: *Neuroendocrinology: New Frontiers* / D. Gupta, H. A. Wollmann, M. B. Ranke, Eds. London–Tubingen: Brain Res. Promotion, 1990. P. 317–325.
69. Anisimov V. N., Bondarenko L. A., Khavinson V. Kh. Effect of pineal peptide preparation (epithalamin) on life span and pineal and serum melatonin level in old rats // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1992. Vol. 673. P. 53–57.
70. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Small peptide-associated modulation of aging and longevity // In: *Modulating aging and longevity* / S. I. S. Rattan, Ed. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 2003. P. 279–301.
71. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Pineal peptides as modulators of aging // In: *Aging Interventions and Therapies* / S. I. S. Rattan, Ed. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2005. P. 127–146.
72. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., 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. Aging Dev.* 2001. Vol. 122. № 1. P. 41–68.
73. 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. Aging Dev.* 1982. Vol. 19. P. 245–258.
74. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Twenty years of study on effect of pineal peptide preparation: epithalamin in experimental gerontology and oncology // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994. Vol. 719. P. 483–493.
75. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Immunomodulatory peptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats // *Biogerontology.* 2000. Vol. 1. P. 55–59.
76. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Experimental studies of the pineal gland preparation epithalamin // In: *The Pineal Gland and Cancer* / C. Bartsch, H. Bartsch, D. Blask et al., Eds. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2001. P. 294–306.
77. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. Inhibitory effect of peptide Epitalon on colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats // *Cancer Lett.* 2002. Vol. 183. P. 1–8.
78. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Popovich I. G. et al. Effect of epitalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female Swiss-derived SHR mice // *Biogerontology.* 2003. Vol. 4. P. 193–202.

79. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Provinciali M. et al. Inhibitory effect of the peptide epitalon on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // *Int. J. Cancer*. 2002. Vol. 101. P. 7–10.
80. Anisimov V. N., Loktionov A. S., Khavinson V. Kh., 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. Aging Dev.* 1989. Vol. 49. P. 245–257.
81. Anisimov V. N., Mylnikov S. V., Khavinson V. Kh. Pineal peptide preparation epitalamin increases the lifespan of fruit flies, mice and rats // *Mech. Aging Dev.* 1998. Vol. 103. P. 123–132.
82. Anisimov V. N., Mylnikov S. V., Oparina T. I., Khavinson V. Kh. Effect of melatonin and pineal peptide preparation epitalamin on life span and free radical oxidation in *Drosophila melanogaster* // *Mech. Aging Dev.* 1997. Vol. 97. P. 81–91.
83. Anisimov V. N., Popovich I. G., Zabezinski M. A., Rosenfeld S. V. Spontaneous mutagenesis, carcinogenesis and aging in SAM mice: effect of melatonin, epitalon and neuronal // In: *Proceedings of the 19th SAM Meeting, Kyoto, 17–18 July, 2004* / T. Takeda, Ed. Kyoto, 2004. P. 101–102.
84. Anisimov V. N., Ukraintseva S. V., Yashin A. I. Cancer in rodents: Does it tell us about cancer in humans? // *Nature Rev. Cancer*. 2005. Vol. 5. P. 807–819.
85. Anisimov V. N., Zhukova O. V. Effect of pineal preparation epitalamin on night serum level of melatonin, prolactin and luteinizing hormone in male rats // *Neuroendocrinol. Lett.* 1994. Vol. 16. № 4. P. 227–232.
86. Audhya T., Scheid M. P., Goldstein G. Contrasting biological activities of thymopoietin and splenin, two closely related polypeptide products of thymus and spleen // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 1984. Vol. 81. P. 2847–2849.
87. Bellamy D. The thymus in relation to problems of cellular growth and aging // *Gerontologia*. 1973. Vol. 19. P. 162–184.
88. Ciechanover A. Intracellular protein degradation from a vague idea through the lysosome and the ubiquitin-proteasome system and on to human diseases and drug targeting: Nobel Lecture, December 8, 2004 // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 1116. P. 1–28.
89. 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. P. 539–545.
90. Dilman V. M., Anisimov V. N., Ostroumova M. N. et al. Study of the anti-tumor effect of polypeptide pineal extract // *Oncology*. 1979. Vol. 36. P. 274–280.
91. Djeridane Y., Khavinson V. Kh., Anisimov V. N., Touitou Y. Effect of synthetic pineal tetrapeptide (Ala-Glu-Asp-Gly) on melatonin secretion by the pineal gland of young and old rats // *J. Endocr. Invest.* 2003. Vol. 26. P. 211–215.
92. Goldstein G., Scheid M., Hammerling U. et al. Isolation of a polypeptide that has lymphocyte-differentiating properties and is probably represented universally in living cells // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 1975. Vol. 72. P. 11–15.
93. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Khavinson V. Kh., Lapin B. A. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // *Exp. Geront.* 2005. Vol. 40. P. 51–57.
94. Hannappel E., Davoust S., Horecker B. L. Thymosin  $\beta$ 8 and  $\beta$ 9: Two new peptides isolated from calf thymus homologous to thymosin  $\beta$ 4 // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 1982. Vol. 82. P. 1708–1711.
95. Ivanov V. T., Karelin A. A., Philippova M. M. et al. Hemoglobin as a source of endogenous bioactive peptides: the concept of tissue-specific peptide pool // *Biopolymers*. 1997. Vol. 43. P. 171–188.
96. Jacob F., Monod J. Genetic regulation mechanisms in the synthesis of proteins // *J. molec. Biol.* 1961. Vol. 3. P. 318–356.
97. Karlin S., Altschul S. F. Method for assessing the statistical significance of molecular sequence features by using general scoring schemes // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 1990. Vol. 87. P. 2264–2268.
98. Khavinson V. Kh. Peptides and aging // *Neuroendocrinol. Lett. Special Issue*, 2002.
99. Khavinson V. Kh. US Patent N 6,727,227 B1 «Tetrapeptide revealing geroprotective effect, pharmacological substance on its basis, and the method of its application»; 27.04.2004.
100. Khavinson V. Kh. US Patent N 7,101,854 B2 «Tetrapeptide stimulating the functional activity of hepatocytes, pharmacological substance on its basis and the method of its application»; 05.09.2006.
101. Khavinson V. Kh., Chalisova N. I., Okulov V. B. The neurite-stimulating effect of peptides from brain in dorsal root ganglion neuron organotypic culture // *Prim. Sensory Neuron*. 1997. Vol. 2. P. 191–200.
102. Khavinson V. Kh., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys // *Neuroendocrinol. Lett.* 2001. Vol. 22. P. 251–254.
103. Khavinson V. Kh., Izmailov D. M., Obukhova L. K., Malinin V. V. Effect of epitalon on the lifespan increase in *Drosophila melanogaster* // *Mech. Aging Dev.* 2000. Vol. 120. P. 141–149.
104. Khavinson V. Kh., Korneva E. A., Malinin V. V. et al. Effect of epitalon on interleukin-1 $\beta$ -signal transduction and the reaction of thymocyte blast transformation under stress // *Neuroendocrinol. Lett.* 2002. Vol. 23. P. 411–416.
105. Khavinson V. Kh., Lezhava T. A., Monaselidze J. R. et al. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age // *Neuroendocrinol. Lett.* 2003. Vol. 24. P. 329–333.
106. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel: Karger AG, 2005.
107. Khavinson V. Kh., Malinin V. V., Grigoriev E. I., Ryzhak G. A. LV Patent N 13462 «Tetrapeptide regulating blood glucose level in diabetes mellitus»; 20.02.2007.
108. Khavinson V., Morozov V. Peptides of pineal gland and thymus prolong human life // *Neuroendocrinol. Lett.* 2003. Vol. 24. P. 233–240.
109. Khavinson V. Kh., Morozov V. G., Anisimov V. N. Experimental studies of the pineal gland preparation Epitalamin // In: *The pineal gland and cancer* / C. Bartsch, H. Bartsch, D. E. Blask et al (Eds.). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2001. P. 294–306.
110. Khavinson V. Kh., Morozov V. G., Malinin V. V., Grigoriev E. I. US Patent N 7,189,701 B1 «Tetrapeptide stimulating the functional activity of neurons, pharmacological agent based thereon and method of use thereof»; 13.03.2007.
111. Khavinson V. Kh., Ryzhak G. A., Grigoriev E. I., Ryadnova I. Yu. EP Patent N 1 758 923 B1 «Peptide substance restoring myocardium function»; 13.02.2008.
112. Khavinson V., Razumovsky M., Trofimova S. et al. Pineal-regulating tetrapeptide epitalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa // *Neuroendocrinol. Lett.* 2002. Vol. 23. P. 365–368.
113. Khavinson V. Kh., Ryzhak G. A., Grigoriev E. I., Ryadnova I. Yu. EP Patent N 1 758 922 B1 «Peptide substance restoring function of respiratory organs»; 13.02.2008.
114. Khavinson V. Kh., Ryzhak G. A., Grigoriev E. I., Ryadnova I. Yu. EP Patent N 1 758 923 B1 «Peptide substance restoring myocardium function»; 13.02.2008.
115. Khavinson V., Shataeva L., Chernova A. DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors // *Neuroendocrinol. Lett.* 2005. Vol. 26. P. 237–241.
116. Kossoy G., Anisimov V. N., Ben-Hur H. et al. Effect of the synthetic pineal peptide epitalon on spontaneous carcinogenesis in female C3H/He mice // *In Vivo*. 2006. Vol. 20. № 2. P. 253–257.
117. Kossoy G., Zandbank J., Tendler E. et al. Epitalon and colon carcinogenesis in rats: proliferative activity and apoptosis in colon tumors and mucosa // *Int. J. Mol. Med.* 2003. Vol. 12. P. 473–477.

118. Kozina L. S., Arutjunyan A. V., Khavinson V. Kh. Antioxidant properties of geroprotective peptides of the pineal gland // Arch. Geront. Geriatr. Suppl. 1. 2007. P. 213–216.
119. Kvetnoy I. M., Reiter R. J., Khavinson V. Kh. Claude Bernard was right: hormones may be produced by «non-endocrine» cells // Neuroendocrinol. Lett. 2000. Vol. 21. P. 173–174.
120. Lezhava T. Heterochromatization as a key factor in aging // Mech. Aging Dev. 1984. Vol. 28. P. 279–288.
121. Lezhava T. Human Chromosomes and Aging. From 80 to 114 Years. N.Y.: Nova Biomedical, 2006.
122. Morozov V. G., Khavinson V. Kh. US Patent N 5,070,076 «Thymus-Gland preparation and method for producing same»; 03.12.1991.
123. Morozov V. G., Khavinson V. Kh. US Patent N 5,538,951 «Pharmaceutical preparation for the therapy of immune deficiency conditions»; 23.07.1996.
124. Morozov V. G., Khavinson V. Kh. Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction // Int. J. Immunopharmacol. 1997. Vol. 19. P. 501–505.
125. Morozov V. G., Khavinson V. Kh. US Patent N 6,136,788 «Pharmaceutical preparation for the therapy of immune deficiency conditions»; 24.10.2000.
126. Pisarev O. A., Morozov V. G., Khavinson V. Kh. et al. Isolation, physico-chemical and biological properties of the immunity polypeptide bioregulator from thymus // In: Chemistry of Peptides and Proteins. Berlin, New York, 1982. Vol. 1. P. 137–142.
127. Popovich I. G., Voitenkov B. O., Anisimov V. N. et al. Effect of delta-sleep inducing peptide-containing preparations Deltaran on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female SHR mice // Mech. Aging Dev. 2003. Vol. 124. P. 721–731.
128. 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. Geront. 2004. Vol. 39. № 10. P. 1499–1511.
129. Sibarov D. A., Kovalenko R. I., Malinin V. V., Khavinson V. Kh. Epitalon influences pineal secretion in stress-exposed rats in the daytime // Neuroendocrinol. Lett. 2002. Vol. 23. P. 452–454.
130. Vaskovsky B. V., Kishinevski R. N., Mikhaleva I. I. et al. Bioactive peptides from bovine pineal gland and bone marrow extracts // In: Chemistry of Peptides and Proteins. DWI Report: Aachen, 1993. Vol. 5/6. Part B. P. 308–316.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 11–23

V. Kh. Khavinson<sup>1</sup>, V. N. Anisimov<sup>2</sup>

### 35-YEAR EXPERIENCE IN STUDY OF PEPTIDE REGULATION OF AGING

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St.-Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru; <sup>2</sup> N. N. Petrov Research Institute of Oncology, 68 Leningradskaya ul., Pesochny-2, St.Petersburg 197758; e-mail: aging@mail.ru

The results of 35-year-long studies on mechanisms of aging and on efficacy of peptide bioregulators in prevention of age-related pathology are presented in this review paper. The data have been obtained with most advanced methods in collaboration with research laboratories of Russia, USA, UK, Germany, Italy, Spain, France. The molecular model of complementary interrelation of short peptides with promoter site of genes which is a background of protein biosynthesis initiation has been suggested. The prospects of clinical use of peptide bioregulators for prevention of premature aging of the active population in Russia are discussed.

**Key words:** peptide bioregulators, aging, age-associated pathology, cancer, prevention

М. А. Пальцев<sup>1</sup>, И. М. Кветной<sup>2</sup>, В. О. Полякова<sup>2</sup>, Т. В. Кветная<sup>3</sup>, А. В. Трофимов<sup>3</sup>

## НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

<sup>1</sup> Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <sup>2</sup> НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; e mail: kvetnoy48@mail.ru;

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

В обзоре детально рассматриваются механизмы старения с позиции общности сигнальных молекул, вырабатываемых в трех регуляторных системах организма — нервной, эндокринной и иммунной. Показано, что нейроиммуноэндокринная гормональная регуляция гомеостаза занимает важное место в сложной цепи процессов, приводящих к старению клеток, тканей, органов и организма в целом. Особое внимание уделяется морфофункциональной инволюции нервной, эндокринной и иммунной систем, которая сопровождается нарушением выработки сигнальных молекул. Детальный анализ и дальнейшее развитие интегральных взглядов о молекулярной общности регуляторных систем как на центральном, так и, особенно, на локальном уровнях открывает новые широкие перспективы для углубления знаний о механизмах старения, а также для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с возрастом, в патогенезе которых важную роль играет дискоординация нейроиммуноэндокринных сигнальных механизмов.

**Ключевые слова:** нейроиммуноэндокринология, старение, сигнальные молекулы, гормоны, возрастассоциированная патология

В последние два десятилетия все больше появляется свидетельств о том, что идентичные пептидные гормоны, биогенные амины и другие сигнальные молекулы, осуществляющие системные и локальные межклеточные взаимодействия, синтезируются нервными, иммунными и эндокринными клетками [11, 18, 19, 27]. Так, нервная и иммунная системы имеют тесные взаимоотношения через продукцию и секрецию множества клеточных медиаторов, в том числе цитокинов и хемокинов. В частности, показано, что цитокины могут продуцироваться лимфоцитами и нейроглиальными клетками. Такая общность химических механизмов трех регуляторных систем организма — нервной, эндокринной и иммунной — стимулировала бурное развитие исследований в новой области знаний, названной нейроиммуноэндокринологией.

### Основные этапы формирования концепции о диффузной нейроиммуноэндокринной системе

Исторически английский гистохимик Э. Пирс (A. Pearse) был первым, кто объединил эндокрин-

ные клетки с пептидергическим и аминергическим типом метаболизма, локализованные в разных органах и системах организма, в единую APUD-серии [24, 25]. Сейчас APUD-серия включает 60 типов эндокринных клеток (апудоцитов), расположенных в желудочно-кишечном тракте, дыхательной системе, поджелудочной железе, коже, плаценте, мочеполовой системе, тимусе и других органах [2, 4, 5]. В то же самое время применение иммуноцитохимических и радиоиммунологических методов позволило обнаружить синтез пептидов и биогенных аминов в нейронах, что дало возможность объединить пептидергические нейроны и апудоциты в единую диффузную нейроэндокринную систему [26]. Расположенные практически во всех органах, клетки диффузной нейроэндокринной системы, продуцируя биологически активные вещества, играют роль местных регуляторов гомеостаза, действуя через нейрокринные, эндокринные и паракринные механизмы.

Таким образом, тесные взаимосвязи трех регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной) включают их представительство в каждом висцеральном органе через пептид/аминергические нейроны, иммунокомпетентные клетки и апудоциты. С учетом этого факта представлялось возможным расширить понятие «диффузная нейроэндокринная система», заменив его понятием «диффузная нейроиммуноэндокринная система» (ДНИЭС), и рассматривать ее как единую функциональную биологическую систему [20]. Именно ДНИЭС является областью исследований нейроиммуноэндокринологии как новой научной биомедицинской дисциплины, которая интегрирует наши знания о сигнальных механизмах регуляции гомеостаза.

Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, убедительно свидетельствуют о том, что современные представления о механизмах старения не могут формироваться без учета

огромного и важного вклада в этот биологический процесс нейроиммуноэндокринных структурно-функциональных связей, формирующихся в тех органах, где сосредоточено наибольшее количество клеток ДНИЭС, а именно — в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, тимусе, селезенке, щитовидной железе и надпочечниках [1, 6, 20].

Детальный анализ и дальнейшее развитие интегральных взглядов о молекулярной общности регуляторных систем как на центральном, так и, особенно, на локальном уровнях открывает новые широкие перспективы для углубления знаний о механизмах старения, а также для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с возрастом, в патогенезе которых важную роль играет дискоординация нейроиммуноэндокринных сигнальных механизмов [2].

Нейроиммуноэндокринная гормональная регуляция гомеостаза занимает важное место в сложной цепи процессов, приводящих к старению клеток, тканей, органов и организма в целом. Морфофизиологическим эквивалентом старения является инволюция жизненно важных органов и, прежде всего, основных регуляторных («управляющих») систем — нервной, эндокринной и иммунной.

### Возрастная инволюция диффузной нейроиммуноэндокринной системы

Инволютивные изменения органов и тканей при старении приводят к ослаблению их функций, что на клеточном уровне проявляется, прежде всего, в нарушении синтеза и секреции сигнальных молекул. Принципиально важным является факт резкого снижения синтеза многих регуляторных пептидов и чувствительности к ним клеток-мишеней при старении. Учитывая широкий спектр биологического действия этих веществ, можно предположить, что такое изменение их продукции приводит к нарушению деятельности всех звеньев пептидергической регуляции и постепенному угасанию функций в стареющем организме.

Следует отметить, что пептидные гормоны принимают участие в регуляции старения через разные механизмы действия — эндокринный, нейрокринный, паракринный и аутокринный. Так, например, эндокринный механизм действия характерен для релизинг-гормонов гипоталамуса. Показано, что у пожилых мужчин гипоталамус вырабатывает меньше гонадотропин-релизинг гор-

мона (люлиберина), а клетки Лейдига в семенниках слабее отвечают на действие гонадотропинов гипофиза. У старых крыс ответ нейросекреторных клеток гипоталамуса, синтезирующих люлиберин, на возбуждение *NMDORA*-рецепторов ослаблен. Результатом таких нарушений пептидергической регуляции является ослабление с возрастом секреции *LH*-клетками аденогипофиза, что приводит к серьезным расстройствам менструального цикла и климактерическому синдрому. Установлено снижение синтеза и других пептидов и их биологической активности при старении. Так, у старых крыс в гипоталамусе обнаружен низкий уровень *mRNA* кортикотропин-релизинг гормона, показано снижение концентрации аргинин-вазопрессина в супрахиазматическом ядре и в крови портальной вены [10].

Как уже отмечалось, кроме снижения уровня синтеза пептидов, происходит и ослабление рецепторного восприятия их многими клетками и тканями-мишенями. Так, например, действие экзогенно введенного *SP* на нейроны ядра солитарного тракта у старых крыс значительно менее выражено, чем у молодых. По-видимому, это связано с обнаруженным уменьшением количества *NK-1*-рецепторов (специфических к *SP*) в данной области мозга. Также было показано ослабление эффективности действия *SP* на гладкие мышцы дыхательных путей. Немаловажное значение в описанных феноменах может иметь факт снижения по мере старения количества *mRNA*, необходимой для синтеза предшественника *SP* — препротаккинина *A*.

У старых мышцей стимулирующее действие бомбезина, гастрин-релизинг пептида и активного фрагмента холецистокинина — октапептида *ССК8* на хемотаксис лимфоцитов тормозится или совсем исчезает. Кроме того, при старении *GRP* и октапептид *ССК8* слабее стимулируют цитотоксическую активность естественных киллеров. Уровень *VIP* в *ganglion stellatum* с возрастом снижается, а ответ гладких мышц стенки тонкой кишки свиньи на действие *VIP* также ослабевает [15].

При анализе динамики пептидных факторов роста в процессе старения обнаруживаются неоднозначные изменения. Так, синтез основного фактора роста фибробластов, необходимого для репарации нейронов и их отростков при травматическом повреждении, с возрастом значительно снижается, тогда как уровень тромбоцитарного фактора роста, наоборот, возрастает. Старение сопровождается также повышением уровня фактора некроза опухо-

лей. Такая дезорганизация выработки пептидных факторов роста может приводить ко многим негативным последствиям. В качестве одного из примеров можно привести данные об изменении в этих условиях структурно-функциональной организации внеклеточного матрикса стенки вен с последующим развитием их варикозного расширения.

Таким образом, при анализе широкого спектра возрастных нарушений нейроиммуоэндокринной регуляции гомеостаза отчетливо прослеживается общая тенденция: старение сопровождается почти тотальным снижением синтеза и секреции пептидов и других сигнальных молекул, а также ослаблением чувствительности к ним клеток-мишеней. При этом, следует отметить, что возрастная инволюция основных органов, осуществляющих нейроиммуоэндокринные взаимодействия, развивается и протекает неодинаково.

**Тимус.** Возрастная инволюция тимуса характеризуется наиболее выраженными (по сравнению с другими органами) изменениями. Процесс инволюции начинается очень рано — в течение первого года жизни, а по некоторым данным — возможно, еще до рождения. Относительная масса тимуса к моменту рождения достигает максимальной величины. После рождения она постепенно уменьшается за счет опережающего роста общей массы тела. При этом абсолютная масса тимуса растет, достигая максимума ко времени полового созревания. С этого момента масса тимуса уменьшается экспоненциально в большей степени за счет коркового слоя и в меньшей — мозгового, с замещением их соединительной и жировой тканью [7].

Имеются данные о том, что замещение паренхимы тимуса жировой тканью представляет собой непрерывный процесс, достигающий максимума у людей 50 лет. Более того, количество нежировой ткани в тимусе может не снижаться далее после достижения 30-летнего возраста. При этом атрофируются тельца Гассала, нарушается правильное расположение эпителиальных клеток, уменьшается общее число лимфоцитов, накапливаются макрофаги, содержащие разные включения и обломки клеток, плазматические и тучные клетки.

Скорость уменьшения клеточного микроокружения тимуса у человека составляет 3–5 % в год до достижения среднего возраста, а затем снижается до менее чем 1 % ежегодно. При изучении ультраструктуры микроокружения тимуса у старых мышей описаны клеточные повреждения, которые со временем оказывали все большее влияние на строение тимуса. На поздних стадиях (то есть у

мышей в возрасте около 18–20 мес) наблюдали исчезновение органной архитектуры и резкое снижение количества лимфоцитов.

Отмечалась гипоплазия клеток микроокружения с лизисом клеточных мембран. Многочисленные липидные включения, окружающие отдельные эпителиальные клетки, группируются в округлые образования и/или граничат с полостями, которые также присутствуют в тимусе старых мышей. Поскольку тимическое микроокружение играет важную роль в «обучении» и функциональном использовании *T*-клеток, можно предположить, что повреждения мембран, нарушение целостности клеточного микроокружения и дисфункция *T*-клеток коррелируют между собой.

С возрастом изменяется ультраструктура эпителиальных клеток и лимфоцитов. Снижается уровень тимусных гормонов, циркулирующих в крови и оказывающих выраженное влияние на развитие и функционирование *T*- и, в некоторой степени, *B*-лимфоцитов, а также на разные виды иммунологических реакций.

С 20-летнего возраста в сыворотке крови человека начинается постепенное снижение концентрации тимического сывороточного фактора, завершающееся полным его исчезновением к 50–60 годам. В отличие от этого, уровень тимозина- $\alpha$ -1 и тимопоэтина снижается значительно раньше — с 10-летнего возраста.

Необходимо отметить, что функциональная инволюция тимуса начинается еще раньше, чем регистрируемая морфологически. При этом утрата функций происходит в разной последовательности и не в одинаковой степени. На основе многочисленных экспериментально полученных данных можно представить последовательность снижения/потери функций тимуса:

- снижение влияния на репопуляцию *T*-зависимых участков лимфоузлов;
- снижение влияния на выработку реагирующих на РНА и конканавалин *AT*-клеток селезенки;
- ослабление регуляции хелперной активности *T*-клеток селезенки;
- снижение влияния на реактивность клеток селезенки к аллогенным лимфоцитам.

Изменения иммунной системы, связанные с инволюцией тимуса, оказывают влияние на общий гомеостаз организма. Установлено, что наступающее с возрастом истощение иммунной системы способствует повышению заболеваемости злокачественными новообразованиями, снижению резистентности к инфекциям и более часто-

му возникновению аутоиммунных нарушений. При этом регистрируют уменьшение количества *T*-лимфоцитов, нарушается дифференциация *B*-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Предполагается, что нарушение регуляторной функции *T*-клеток играет критическую роль в этих процессах [28].

Снижению иммунной функции *T*-клеток способствуют следующие факторы:

- дефекты стволовых клеток;
- инволюция тимуса;
- дефекты в клетках, вырабатывающих антигены;
- старение покоящихся иммунных клеток;
- нарушение путей активации иммунных клеток;
- репликативное истощение клонально размножающихся клеток.

Несмотря на то, что клеточный и гуморальный иммунные ответы с возрастом претерпевают изменения, снижение иммунореактивности, наблюдаемое у пожилых людей, в основном, связано с изменениями в ответе *T*-клеток. Потеря эффективной иммунной активности в значительной мере обусловлена изменениями в компартменте *T*-клеток, которые происходят, отчасти, как результат инволюции тимуса.

С возрастом отмечают развитие существенных изменений как в функциональном, так и в фенотипическом профилях *T*-клеток. Фактически, двумя наиболее характерными признаками снижения иммунитета являются изменение фенотипа и снижение ответа *T*-клеток. Одним из наиболее существенных изменений, отмечаемых с возрастом для популяции *T*-клеток, является изменение их соотношения: снижение доли естественных *T*-клеток и увеличение доли сопутствующих *T*-клеток, обладающих «иммунной памятью».

Кроме того, имеются доказательства того, что популяция *T*-клеток у пожилых людей характеризуется сниженной реактивностью. К отмеченным функциональным изменениям относятся: ослабление ответа на стимуляцию рецепторов *T*-клеток; нарушение пролиферативной способности *T*-клеток; снижение частоты экспрессии *CD4* *T*-клетками, продуцирующими *IL-2*; снижение экспрессии рецепторов интерлейкинов.

Эти обстоятельства, вероятно, могут объяснить потерю пролиферативной способности *T*-клеток у лиц пожилого возраста. Имеются также доказательства снижения частоты ранних событий сигнальной трансдукции; подавления индуцированного активацией внутриклеточного фосфорили-

рования; снижения клеточного пролиферативного ответа на стимуляцию рецепторов *T*-клеток.

**Пинеальная железа (эпифиз).** Возрастная инволюция пинеальной железы характеризуется определенными изменениями структуры, внутриорганным распределением сосудов и функциональной активности.

Преобладающая тенденция морфологических возрастных изменений структуры пинеальной железы состоит в уменьшении общего числа пинеалоцитов при сохранении объема органа.

Известно, что в норме масса пинеальной железы обратно пропорциональна степени половой активности: в препубертатном и постклимактерическом возрасте она выше, чем в период половой зрелости; также известно, что у мужчин в возрасте 45–60 лет масса эпифиза ниже, чем у женщин той же возрастной группы, что свидетельствует об определенных инволютивных изменениях.

Микроскопически возрастные изменения структуры пинеалоцитов определяют как уменьшение компактности расположения ядер при увеличении объема, занимаемого цитоплазмой. При этом следует отметить, что специфическое строение паренхимы органа сохраняется до глубокой старости [13].

В дефинитивном эпифизе человека митозов не наблюдается. По данным световой микроскопии, основные возрастные изменения пинеалоцитов характеризуются увеличением поверхности их ядер. Так, после 30 лет отмечают почкование и фрагментацию ядер, встречаются двухъядерные клетки с удвоенным содержанием *DNA*. По-видимому, возникающее при этом увеличение поверхности соприкосновения оболочки ядра с цитоплазмой требуется для поддержания нормального процесса синтеза белка. В цитоплазме пинеалоцитов пожилых людей увеличивается количество меланина и липофусцина. Видимо, это связано как с накоплением меланина и липофусцина в процессе жизнедеятельности пинеалоцитов, так и с распадом последних.

С возрастом чаще (после 40 лет — примерно у 30 % людей) начинает встречаться альвеолярный тип строения эпифиза, что свидетельствует как об атрофии части паренхимы, так и об улучшении кровоснабжения оставшейся ткани железы.

Таким образом, к основным морфологическим тенденциям инволютивных изменений структуры эпифиза относят: снижение общего числа пинеалоцитов; уменьшение массы железы; снижение объемной массы паренхиматозных элементов; сниже-

ние ядрышкового коэффициента и концентрации *RNA* в пинеалоцитах; усиление кистообразования.

Особо следует отметить возрастные изменения внутриорганного распределения сосудов, так как именно микроциркуляция определяет общий тип нормального строения пинеальной железы. Различают три возрастных типа нормального строения органа: 1) целлюлярный; 2) трабекулярный; 3) альвеолярный.

При целлюлярном строении пинеальная железа представлена сплошным полем пинеалоцитов. Этот тип строения характерен для детей раннего возраста.

При трабекулярном типе строения пинеальная железа пронизана перегородками стромы, не имеющими определенного направления; это наиболее часто встречающийся тип строения органа у людей среднего возраста.

При альвеолярном строении трабекулы пинеальную железу делят на отдельные округлые или (реже) полигональные дольки, хорошо отграниченные друг от друга кольцами стромы. Такое строение встречается у пожилых людей.

Внутриорганное распределение сосудов эпифиза у человека претерпевает следующие возрастные изменения. У плода образование сосудов в пинеальной железе наблюдается уже на 3-м месяце внутриутробного периода. Вначале сосуды отделены от первичной паренхимы заметными прослойками первичной стромы, затем сосуды появляются непосредственно в участках паренхимы. После рождения при целлюлярном строении пинеальной железы сосуды лежат непосредственно среди пинеалоцитов [12]. В дальнейшем появление заметной ретикулиновой стромы вокруг сосудов меняет тип строения органа, превращая его в трабекулярный. По мере разрастания сосудов строма все теснее окружает участки паренхимы, в конце концов разделяя эпифиз на отдельные дольки (альвеолярное строение). При альвеолярной структуре сосуды густой сетью оплетают дольки паренхимы.

С возрастом происходит не только перестройка, но и увеличение внутриорганной сосудистой сети пинеальной железы. Обнаружено, что у людей в возрасте 40–45 лет объем внутриорганного сосудистого ложа больше и кровоснабжение органа лучше, чем у пожилых и старых людей, у которых склерозирующие процессы в эпифизе идут за счет выростов фиброзных элементов каркаса соединительной ткани. В процессе инволюции пинеальной железы объем внутриорганного сосудистого ложа существенно уменьшается, что приводит к наруше-

ниям кровоснабжения и влияет на функциональную активность органа [22].

Описанные морфологические изменения, развивающиеся в эпифизе в процессе возрастной инволюции, неразрывно связаны с соответствующими функциональными изменениями. Это особенно важно, так как пинеальная железа выполняет функцию «биологических часов» организма. Основной гормон пинеальной железы — мелатонин (МТ) занимает особое положение в системе нейроиммunoэндокринной регуляции, так как его синтез обнаружен не только в эпифизе, но и в других органах, включая ЦНС.

Мелатонин является регулятором биологических ритмов, участвует в регуляции иммунной и эндокринной систем организма, обладает антиканцерогенными свойствами, участвует в осуществлении зрительной функции, снижает уровень холестерина, повышает сопротивляемость организма стрессам и высоким физическим нагрузкам, способствует нормализации кровяного давления и подавляет действие свободных радикалов, то есть проявляет выраженные геропротекторные свойства.

Более половины всех мужчин старше 50 лет страдают опухолевыми заболеваниями простаты, что нарушает половую функцию и мочеиспускание. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что МТ предупреждает развитие аденомы простаты и задерживает атрофию половых органов, что обычно происходит при старении мужского организма. Учитывая широкий спектр биологической активности МТ и, особенно, свойств ключевого регулятора биологических ритмов и мощного природного антиоксиданта, его можно рассматривать как важнейший фактор регуляции жизненно важных функций организма. Поэтому уровень продукции МТ в организме имеет принципиально важное значение для обеспечения всей его жизнедеятельности в разные возрастные периоды.

В ряде исследований показано, что функциональная активность пинеальной железы с возрастом снижается и, соответственно, уменьшается секреция МТ. Было продемонстрировано существенное снижение уровня ночной экскреции МТ с мочой как у старых лабораторных животных, так и у пожилых людей. У здоровых мужчин в возрастных группах 30–39 и 40–49 лет, по сравнению с 20–29-летними, обнаружено снижение суточной экскреции МТ с мочой. Кроме того, было показано наличие обратной корреляции между дневной концентрацией МТ в сыворотке крови человека и его возрастом (в диапазоне от 1 года до 92 лет).

**Головной мозг.** Сенильные изменения в головном мозге начинают возникать довольно рано, — первые проявления могут появиться уже после 30 лет. Их наличие характеризуется уменьшением количества нервных клеток, снижением мозгового кровотока, что сопровождается уменьшением массы мозга, нарастанием величины свободного пространства между костями черепа и тканью мозга [29]. Однако уменьшение количества нейронов не является определяющим фактором в обеспечении функции нервной системы. Более значимым представляется сохранение функциональных связей между нейронами, которые осуществляются благодаря нейротрансмиттерам, взаимодействующим со специфическими рецепторами.

Экспрессия многих сигнальных молекул в головном мозге с возрастом изменяется. Снижается экспрессия киназ и фосфатаз, участвующих в фосфорилировании белка, происходят сдвиги кальциевого гомеостаза вплоть до формирования кальцификатов в мозговой ткани. Существенно и прогрессивно снижается передача сигналов через подтип *D2* дофаминовых рецепторов. Инволютивные процессы, связанные со старением, затрагивают и клеточные системы, осуществляющие укладку белковых цепей (шапероны), и их катаболизм (протеосомы и лизосомы), что приводит к снижению чувствительности гипоталамуса к регуляторным сигналам.

Многие нейротрофические факторы, такие как нейротрофины *BDNF*, *NGF*, нейротензины (*NT-3* и *NT-4*), *FGF*, нейротрофический фактор глии (*DNF*) и цилиарный нейротрофический фактор (*CNF*), способны повышать выживаемость специфических популяций нейронов при экспериментальных воздействиях, моделирующих старение мозга и нейродегенеративные расстройства.

Половые стероиды (эстроген и тестостерон), а также стрессорные стероиды (глюкокортикоиды), динамика секреции которых снижается с возрастом, не могут обеспечить адекватной трофики ЦНС.

Усиление с возрастом действия окислительного стресса (образования свободных радикалов) и накопление поврежденных окислением молекул (белков, нуклеиновых кислот и липидов) провоцирует множественную дисфункцию сигнальных путей. Нейроны также испытывают дефицит энергии в результате митохондриальных нарушений, приводящих к изменению проницаемости мозговых сосудов. Это стимулирует образование в клетках карбонильных групп, ковалентной модификации цистеина, лизина и гистидина, перекисному окис-

лению липидов, гликированию оснований *DNA* и *RNA*. Образование при окислении липидов мембран двойных связей приводит к синтезу разнообразных липидных пероксидов и альдегидов. Перечисленные модификации белков, нуклеиновых кислот и липидов являются обязательным биохимическим компонентом таких нейродегенеративных заболеваний, как болезни Альцгеймера и Паркинсона.

Болезнь Альцгеймера возникает в результате изменений протеолитического процессинга предшественника  $\beta$ -амилоидного пептида, что приводит к массовому образованию длинной (42-аминокислотной) формы  $\beta$ -амилоидного пептида, который самопроизвольно формирует нерастворимые агрегаты, генерирующие активный кислород, повреждающий мембраны клеток и ухудшающий синаптическую рецепторную передачу сигналов.

При болезни Паркинсона дегенерация дофаминергических нейронов в черной субстанции может вызываться митохондриальной недостаточностью и окислительным стрессом, обусловленными разными экзогенными (по отношению к мозгу) причинами.

Однако не все возрастные изменения ЦНС обязательно выражаются в недостаточности функций сигнальных молекул и продуцирующих их клеток. Так, количество нейросекреторных клеток, продуцирующих вазопрессин и кортикотропин рилизинг фактор в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, с возрастом повышается. Возможно, подобное усиление нейросекреции является частью механизма возрастного изменения порогов чувствительности гипоталамуса и является одной из причин гиперреактивности гипоталамо-гипофизарной системы в ответ на стрессорное воздействие.

Многочисленные исследования, проведенные за последние 10 лет, свидетельствуют о том, что даже во взрослом мозге происходят регенерационно-восстановительные процессы. Более того, существуют популяции нервных клеток-предшественников (neural progenitor cells — *NPC*), принимающие в этих процессах непосредственное участие путем миграции в зоны повреждений и последующей дифференциации в нейроны или глию.

Основные популяции плюрипотентных *NPC* присутствуют во взрослом мозге в субвентрикулярной зоне и субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа. Эти клетки могут заменять поврежденные нейроны или астроциты, но не все из них претерпевают успешную дифференциацию, некоторые гибнут путем апоптоза. Многие из сигналов,

контролирующих пролиферацию, дифференциацию и выживание *NPC*, в настоящее время идентифицированы. Основным фактор роста фибробластов (*bFGF*), эпидермальный ростовой фактор (*EGF*) способны поддерживать пролиферацию *NPC*, в то время как *BDNF* и *NT-3* направляют дифференциацию и/или выживание клеток. Костный морфогенетический белок может индуцировать дифференциацию *NPC* в астроциты. Дополнительными сигналами, определяющими судьбу *NPC*, являются *Notch*, *Numb*, нейрогенин и секреторные формы *APP* (предшественника  $\beta$ -амилоидного пептида). Эти факторы активно секретируются при повреждении ткани мозга и определяют как направление миграции *NPC*, так и зону их дифференциации.

Многие нейротрофические факторы и цитокины могут стимулировать нейрогенез, рост нейритов и восстановление поврежденных синаптических связей. Повреждение аксонов и дендритов может компенсироваться их повторным отрастанием. Тем не менее, по сравнению с периферической нервной системой, в ЦНС присутствует множество ингибиторных сигналов, препятствующих успешной реиннервации клеток-мишеней для сохранения корректной структуры нервных связей.

Экспериментально доказано, что в процессе естественного старения происходит последовательное разобщение регуляторных систем нейронов мозга. При этом, в первую очередь появляются изменения сигнальных каскадов на уровне клеточного ядра, затем происходят нарушения структурно-функциональных свойств синаптических мембран и их деградация, а затем отмечаются расстройства памяти. Кроме того, в старческом возрасте, в частности в некоторых структурах мозга (*nucleus caudatus*, *putamen*), обнаружено снижение содержания серотонина, норадреналина, допамина. Эти нарушения также сочетаются со снижением памяти, замедлением скорости реакций, снижением переносимости обычных нагрузок.

Уменьшение этих возможностей на одну треть по сравнению с контрольной группой характеризует наличие сенильной деменции. Она встречается у 5–15 % лиц в возрасте старше 65 лет. Среди этих больных примерно у  $2/3$  пациентов может быть выявлена болезнь Альцгеймера или Паркинсона.

**Болезнь Альцгеймера** (БА) — первичное нейродегенеративное заболевание головного мозга, возникающее обычно после 50 лет и характеризующееся прогрессирующим снижением интеллекта, нарушением памяти и изменением личности. Различают раннее (до 65 лет — тип I) и позд-

нее (после 65 лет — тип II) начало заболевания. Частота болезни Альцгеймера значительно увеличивается с возрастом, поражая 0,02 % лиц 30–59 лет, 0,03 % — 60–69 лет, 3,1 % — 70–79 лет, 10,6 % — 80–89 лет. Чаще всего БА подвержены женщины.

При БА происходит прогрессирующее снижение кратковременной памяти и когнитивных функций, а также развиваются двигательные и эмоциональные расстройства, совокупность которых приводит к полной неспособности ориентироваться даже в простейших бытовых ситуациях. Клинически это заболевание характеризуется прогрессирующей деменцией, развивающейся исподволь, в отсутствие очаговой неврологической симптоматики. Однако на поздних стадиях БА у пациентов могут возникать эпилептические припадки, экстрапирамидные нарушения. Диагноз устанавливается на основании клинической картины после исключения всех клинически сходных заболеваний. Помимо мнестических расстройств, для пациентов с БА характерны нарушения праксиса, гнозиса, речи.

Считается, что чем раньше начинается болезнь, тем хуже прогноз. В диагностике БА существенную помощь оказывает магнитно-резонансная томография. На магнитно-резонансных томограммах удается визуализировать атрофию височно-теменных отделов и гиппокампа. Диагноз подтверждают на аутопсии путем определения количества сенильных бляшек и нейрофибрилярных сплетений. БА характеризуется триадой морфологических признаков, в которую входят наличие  $\beta$ -амилоидных бляшек (сенильных бляшек), спутанность нейрофибрилл и обширная деструкция нервной ткани, особенно в гиппокампе и коре головного мозга [17]. Эти изменения обуславливают развитие деменции и характерных нейроповеденческих реакций. Патоморфологически БА характеризуется развитием выраженной церебральной атрофии, прежде всего гиппокампа, височных и теменных долей головного мозга. Важным биохимическим механизмом БА является прогрессирующий ацетилхолинергический дефект метаболизма нейромедиаторных систем.

Основное этиологическое значение для БА имеет генетическая предрасположенность. Наличие БА в семейном анамнезе дает около 50 % последующих случаев. Немаловажную роль играют хромосомные мутации: при БА обнаружены дефекты многих генов. Тщательное цитогенетическое исследование выявляет выраженную

связь БА с мутацией в генах, ответственных за экспрессию белка-предшественника амилоида и белков-пресенилинов (пресенилина 1 и пресенилина 2). По-видимому, подтип гена, кодирующего синтез аполипопротеина E (APOE) —  $\epsilon 4$ , связан с более высокой частотой БА, по сравнению с подтипами этого гена —  $\epsilon 3$  и  $\epsilon 4$ .

БА можно рассматривать как варианты заболевания, имеющего разную этиологию, но общий патогенез: все известные генные дефекты модифицируют процессинг белка-предшественника амилоида, что ведет к появлению нейротоксичных форм амилоида. При БА основной причиной сенильной деменции является гибель нейронов в разных участках мозга и накопление внутри- и внеклеточных агрегатов филаментарных протеинов, которые приводят к повреждениям, называемым нейрофибрилярными «клубками» (сплетениями) или сенильными бляшками, соответственно. Предполагается, что в качестве первостепенных факторов, включенных в патогенез БА, могут выступать некоторые независимые друг от друга параметры, а именно: аполипопротеин генотипа  $\beta$ , гиперфосфорилирование протеинов цитоскелета, метаболизм амилоида  $\beta$  (A $\beta$ ).

В последние годы показано, что в цитоплазме нейронов при БА выявляется фосфорилированная форма  $\tau$ -протеина, формирующего волокна из нейрофибрилярных клубков. Имеются данные о том, что появление  $\tau$ -нейрофибрилярных повреждений даже в небольшом количестве является патологией и может свидетельствовать о ранних стадиях БА.  $\tau$  представляет собой протеин, ассоциированный с микрофиламентами и участвующий в их структурировании и стабилизации. В головном мозге взрослого человека экспрессированы шесть изоформ  $\tau$ -протеина, которые продуцируются в результате альтернативного «сращивания» *mRNA* одиночного гена, локализованного в длинном плече 17-й хромосомы.  $\tau$ -протеин *mRNA* экспрессирована, преимущественно, в нейронах, хотя, судя по недавно появившимся сообщениям, он обнаружен еще и в олигодендроцитах. Внутри нервных клеток  $\tau$ -протеин находится, главным образом, в аксонах.

Распределение в головном мозге еще одного нейропептида —  $\alpha$ -синуклеина аналогично распределению в мозге областей патологии при БА. В амилоидных бляшках при БА обнаружены избыточные количества синуклеиновых протеинов. Сообщалось также о значительном увеличении цитозольной синуклеиновой иммунореактивности в экстрактах передней коры головного мозга на

ранних стадиях БА. Представляется вероятным, что  $\alpha$ -синуклеин может потенцировать длительное развитие БА.

Патологические механизмы БА включают также оксидативный стресс и накопление свободных радикалов, что, в свою очередь, способно привести к избыточному перекисному окислению липидов, нарушению целостности нейрональных мембран и постепенной гибели мозговых клеток. В последние годы все более доминирует концепция, согласно которой оксидативный стресс является «основным виновником» деструкции нейронов при БА. Появляется все больше доказательств того, что свободные радикалы принимают непосредственное участие в патогенезе БА. Предполагается, что свободные радикалы, которым инкриминируют разрушение нейронов, генерируются A $\beta$ .

**Болезнь Паркинсона (БП).** БП представляет собой нейродегенеративное заболевание с распространенностью порядка 150 случаев на 100 000 взрослых людей. Состояние больных характеризуется прогрессирующей деградацией допаминсодержащих нейронов в черной субстанции ствола головного мозга. Разрушение этих катехоламинергических нейронов сопровождается рядом сенсорных и моторных нарушений, которые приводят к тремору, ригидности и акинезии. По разным оценкам, у больных с выраженными проявлениями БП популяция допаминергических нейронов оказывается истощенной, по крайней мере, на 80 %. В большинстве случаев первые признаки возникновения БП, вероятно, опережают появление явных симптомов паркинсонизма на 5–10 лет.

В соответствии со свободнорадикальной теорией БП, допаминергические нейроны разрушаются из-за относительно высокой частоты воздействия на них реактивных кислородных соединений, особенно  $H_2O_2$  (пероксида водорода), который продуцируется в процессе как ферментативной (через моноаминоксидазу) активности, так и неферментативной (обусловленной самоокислением) деструкции допамина [14]. Оксидативный стресс не только разрушает допаминергические нейроны, но также подвергает митохондрии окислительному фосфорилированию, приводящему к уменьшению выработки энергии этими органеллами и, в конечном итоге, — к гибели нейронов.

Старение мозга связано с заметным снижением умственных способностей. Одна из гипотез основана на предположении о том, что главной причиной дегенерации нейронов являются происходящие при старении изменения регуляции внутриклеточной

концентрации ионов  $Ca^{2+}$ . Эта «кальциевая гипотеза» подтверждается демонстрацией деградации в старых нейронах молекулярных каскадов, которые регулируют внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$ . Концептуальными основами этой точки зрения являются дисфункция гомеостаза внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и гибель нейронов.

Такая точка зрения на стареющий мозг основывается на представлении, что снижение умственных способностей происходит, главным образом, из-за гибели нейронов, что приводит к уменьшению числа клеток мозга. Весомая поддержка этой гипотезы обнаружилась в процессе изучения нейродегенеративных заболеваний, таких как БА. При БА отмечается глубокое опустошение системы нейронов, что хорошо коррелирует со снижением способностей к обучению и функций памяти. Кроме того, показано, что ключевой элемент патологии БА — аккумуляция  $A\beta$  — разрушает внутринейронный кальциевый гомеостаз.

В мозге содержится огромная популяция клеток глии, которые ответственны за регуляцию мозгового микроокружения. Они могут также играть важную роль в интегративных функциях нейронов, контролируя концентрации нейротрансмиттеров и нейромодуляторов и влияя, таким образом, на синаптическую передачу. Состояние клеток глии, особенно астроцитов, в значительной степени определяется внутринейронным кальциевым гомеостазом, что означает его участие в большинстве реакций этих клеток на нейротрансмиттеры.

**Половая система.** Деятельность половой системы прямо связана с возрастом, а интенсивность продукции половых гормонов в значительной мере определяет биологический возраст человека. По мере старения организма функция половых желез постепенно снижается вплоть до угасания. Особенно это выражено у женщин в виде сложного симптомокомплекса — климакса. При этом следует обратить внимание на тот факт, что на протяжении последних 150 лет продолжительность жизни женщины после наступления менопаузы существенно удлинилась, и сейчас женщины проводят в состоянии эстрогенного дефицита около трети периода своей жизни, что привело к возрастанию значимости медицинских и социальных проблем пожилых и старых женщин [23].

**Женские половые железы (яичники).** Величина и форма яичников зависят от возраста и функциональной деятельности железистой паренхимы. К наступлению половой зрелости яичники принимают эллипсоидную форму длиной 3–5 см,

шириной 1,5–3 см, толщиной 0,7–1,5 см. Вес их колеблется от 5 до 8 г. Поверхность постепенно становится шероховатой, появляются бороздки. Зрелые яичники имеют плотную консистенцию из-за значительного развития соединительной ткани. В корковом слое находятся зрелые и созревающие фолликулы.

Яичники являются местом образования и секреции женских половых гормонов (эстрогенов и прогестерона), ответственных за развитие вторичных половых признаков, роста и созревание женских половых органов. Эти гормоны также стимулируют рост и созревание скелета, способствуют развитию подкожной жировой клетчатки, характерной для женского организма, контролируют менструальный цикл. Наряду с образованием эстрогенов и прогестерона, яичники секреторируют незначительное количество мужских половых гормонов (андрогенов).

После 45 лет, с наступлением климактерического периода, начинается развитие процессов возрастной инволюции. Яичники уменьшаются в размерах (в 2–3 раза), сморщиваются, вес их снижается (в глубокой старости — до 1–2 г), поверхность становится морщинистой, нередко бородавчатой. Консистенция уплотняется до хрящевой. Количество фолликулов уменьшается и постепенно они исчезают совсем.

Инволютивная перестройка сосудов начинается в возрасте около 50 лет и происходит, главным образом, в мозговом слое и в сосудах ворот яичника. Склеротический процесс, связанный с менструальным и овуляторным циклами, касается коркового слоя и сосудов пограничного слоя яичника. Наибольшей выраженности этот процесс достигает на 3–4-м десятилетии жизни женщины. Сущность менструального склероза состоит в своеобразном увеличении эластической ткани сосудов коркового слоя (главным образом, в окружности зреющих фолликулов). Овуляторный склероз представляет собой дальнейшую стадию изменений, свойственных менструальному склерозу. Нарастание эластических волокон в направлении внутрь от мышечной оболочки сосуда выражено при нем резко. Мышечный слой сосудов постепенно исчезает, его заменяет фибриллярная и фибрино-гиалиновая субстанция. В конце концов, мышечная оболочка сосуда полностью дегенерирует, остаются только эластические волокна, постепенно превращающиеся в гиалиновую ткань.

После 45 лет на фоне общих возрастных изменений в организме женщины преобладают ин-

волюционные процессы в репродуктивной системе, характеризующиеся прекращением сначала детородной, а затем и менструальной функции. В яичниках женщин репродуктивного возраста секретируются все три вида эстрогенных гормонов — эстрон, 17-β-эстрадиол и эстриол.

Несмотря на определенное структурное сходство, степень выраженности их сродства к специфическим рецепторным белкам в органах-мишенях разна, так же как и реализация центральных и периферических эффектов в организме женщины. Снижение уровня секреции эстрогенов в ткани яичников сопровождается повышением (по принципу обратной связи) образования *FSH* в гипофизе [16].

Наибольшей биологической активностью в организме женщины обладает 17-β-эстрадиол. Снижение его секреции в яичниках начинается приблизительно за 5 лет до прекращения менструаций и вскоре после менопаузы достигает нулевых значений.

Основным эстрогенным гормоном, циркулирующим в периферическом кровотоке в постменопаузе, является эстрон. В течение первого года после менопаузы уровень содержания *FSH* в плазме периферической крови возрастает в 13 раз, *LH* — приблизительно в 3 раза и, после дальнейшего повышения, происходит постепенное снижение уровня гонадотропинов. После угнетения функции яичников и прекращения продукции 17-β-эстрадиола основным источником образования эстронов становится периферическая конверсия андростендиона, образующегося в коре надпочечников и ткани яичников. Скорость метаболического превращения андростендиона зависит от многих факторов, в частности от степени ожирения, возраста, функции печени и щитовидной железы.

Возрастное повышение концентрации *FSH* в крови вызывает повреждение гранулезной ткани яичников, тогда как увеличение уровня *LH* в крови приводит к гиперплазии интерстициальной ткани яичников, что влечет за собой изменение пути синтеза половых гормонов, так как предшественники эстрогенов возникают в интерстициальной ткани, но процессы, происходящие в гранулезной ткани, обеспечивают превращение андростенов в эстрогены [10].

На основании этого высказано предположение о том, что в репродуктивном периоде по мере увеличения возраста яичники начинают продуцировать вместо эстрадиола другие эстрогеноподобные стероиды, обозначенные как неклассические эстро-

гены или неклассические фенолстероиды, причем в менопаузе яичниками уже вырабатываются, в основном, именно неклассические фенолстероиды.

Таким образом, по мере старения параллельно увеличению уровня в крови гонадотропинов происходит усиление экскреции неклассических фенолстероидов, и именно это обстоятельство играет важную роль в развитии климакса.

Известно, что по мере увеличения возраста происходит уменьшение продукции эстронов и эстрадиола в яичниках, в то же время увеличивается биотрансформация в эстрон андростендиона, предшественника женских половых гормонов — андростендиона, который синтезируется как интерстициальной тканью яичников, так и корой надпочечников. Биотрансформация андростендиона происходит, преимущественно, в жировой ткани под влиянием фермента ароматазы, чем, в частности, и объясняется повышение продукции эстрогенов в период менопаузы у женщин параллельно увеличению массы тела.

**Мужские половые железы (яички).** Яички в период половой зрелости имеют форму сдавленно-го эллипсоида, средние размеры которого составляют 4–5 см (длина), 2–3,5 см (ширина). Масса яичка равна 25–30 г, но при старении масса желез несколько уменьшается. Ткань яичек пронизана кровеносными и лимфатическими сосудами, а также многочисленными нервными волокнами.

В сперматогенном эпителии извитых канальцев, выстланных клетками Сертоли, происходит образование мужских половых клеток — сперматозоидов. Мужские половые железы являются местом образования и секреции тестостерона (он синтезируется в клетках Лейдига, расположенных в интерстициальной ткани яичка), а также других половых гормонов. В пожилом возрасте у мужчин (после 60 лет, а иногда и значительно позднее) постепенно происходит утрата половых функций. Сначала снижается подвижность сперматозоидов и их способность к оплодотворению, затем ослабляется эякуляция и, наконец, не возникает эрекция полового члена. Семяобразующие трубочки, интерстициальная ткань семенников и предстательная железа атрофируются [8].

Сроки инволютивных процессов подвержены большим индивидуальным колебаниям в зависимости от образа жизни, перенесенных заболеваний, климата и других факторов. Инкреторная часть яичек подвергается возрастной инволюции начиная с 30 лет. Масса половых желез у практически здоровых лиц имеет значительные индивидуальные

колебания, и только масса желез у 60–69-летних был достоверно ниже массы желез у 30–49-летних. Понижение активности сперматогенеза отмечается лишь у 60–69-летних, у которых нулевая степень активности сперматогенеза встречается в 27 % случаев. Количество клеток Сертоли, размеры их ядер с возрастом не меняются. Морфометрия клеток Лейдига показала статистически достоверное снижение их числа с возрастом.

В процессе возрастной инволюции изменяется и функциональная активность клеток Лейдига. У 30–39-летних функционально активные клетки Лейдига составляют 80 % всех гормонпродуцирующих клеток, у 40–49-летних их количество уменьшается почти вдвое — 46 %. Такой же приблизительно процент их насчитывается и у 50–59- и 60–69-летних. Число же афункциональных клеток, наоборот, увеличивается с возрастом: у 30–39-летних — 8 %, 40–49-летних — 43 %, а у 60–69-летних — 48 %.

Помимо уменьшения с возрастом общего количества суданофильного жира в клетках Лейдига, отмечено наличие в них большого количества пигмента, снижение содержания кетостероидов, *RNA*. Параллельно в интерстициальной ткани отмечались инволютивные процессы: увеличение количества соединительнотканых волокнистых и клеточных элементов в собственной оболочке канальцев и межканальцевой строме, развитие грубого эластического каркаса, уменьшение извилистости канальцев.

В последние годы отмечается увеличение длительности половой жизни, в среднем, на 10–12 лет у мужчин и на 7–8 лет у женщин. Это приводит к удлинению так называемого инволюционного периода сексуальности у мужчин. Будучи переломным этапом в жизни мужчины, он требует повышенного внимания. Между тем, этот период жизни изучен гораздо менее подробно, чем пубертат или период зрелой сексуальности. Долгие годы активно дискутировался вопрос о правомочности самого термина «мужской климакс».

В отношении женщин климакс четко связан с прекращением овуляции и, соответственно, с утратой репродуктивной способности. Что касается мужчин, то описано большое количество случаев сохранения ими фертильности до глубокой старости. Тем не менее, невозможно отрицать наличие определенной перестройки мужского организма в пожилом возрасте.

Возникновение определенных симптомов со стороны нервной, эндокринной, сердечно-

сосудистой и других систем позволило выделить понятие патологического мужского климакса. Возраст вступления мужчин в период климакса может быть разным. Принято различать ранний климакс — до 45 лет, обычный — от 46 до 60 лет и поздний, наступающий после 60 лет. На сроки наступления климакса влияют многие эндогенные и экзогенные факторы, прежде всего это врожденная недостаточность нейроэндокринной регуляции половых функций, нарушение полового созревания, гипогонадизм, крипторхизм [21].

Мощное воздействие оказывают сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет, все виды кастрации (травматическая, хирургическая, медикаментозная, лучевая), ионизирующая радиация, алкогольная и другие хронические интоксикации.

С биологической точки зрения климакс является необходимым и неизбежным механизмом, позволяющим вывести стареющие особи из процесса воспроизводства, что целесообразно для сохранения вида. Общность проявлений климакса у мужчин и женщин доказана клинически. Это позволяет считать его по своей сущности физиологическим синдромом, обусловленным возрастными сдвигами в гормональном и общем обмене и, прежде всего, возрастным угасанием функции половых желез. У мужчин он наступает позже, чем у женщин, протекает менее заметно и сливается с признаками старости.

В отношении патогенеза климакса у мужчин у многих исследователей существуют разные, часто противоречащие одна другой теории [15, 28]. Тем не менее, при анализе данных складывается следующая картина. Возрастные изменения в половых органах являются следствием изменения нейроэндокринного гомеостаза. У мужчин пожилого возраста повышается порог чувствительности гипоталамуса к действию половых гормонов. Это приводит к увеличению уровня гонадотропинов в крови на фоне относительно медленного снижения концентрации андрогенов. У мужчин 45–59 лет отмечается резкое повышение *FSH*, тогда как для старшей возрастной группы (60–74 года) характерно почти двукратное увеличение концентрации в крови *LH*. Содержание пролактина у здоровых мужчин с возрастом практически не изменяется. Эти наблюдения свидетельствуют также о сохранении гипофизом своей высокой функциональной активности. В отличие от гипофиза, яички с возрастом теряют свои экскреторные и инкреторные функциональные возможности.

При морфологическом исследовании яичек в разных возрастных группах отмечается нарастание

атрофических процессов в интерстициальной ткани яичек с вовлечением в процесс клеток Лейдига. В результате, даже тогда, когда гипофиз сохраняет способность адекватно реагировать на снижение концентрации тестостерона в плазме крови повышением секреции *LH*, гландуциты яичка утрачивают способность реагировать на эту стимуляцию. Начало таких изменений обнаруживается уже в возрасте 30–40 лет. Эти сдвиги количественно накапливаются, вначале протекая латентно, а затем манифестируют признаками андрогенной недостаточности.

Тестостерон является основным мужским половым гормоном и совместно с дигидротестостероном, андростендиолом, а также с их метаболитами определяет функционирование мужского организма, создавая соответствующий тонус ЦНС, подкорковых образований, центров автономной нервной системы, поддерживая функциональную активность придаточных половых желез и обеспечивая копулятивную функцию.

Можно было бы предположить, что значительное снижение секреции тестостерона, таким образом, должно сопровождаться таким же усилением секреции гонадотропинов, однако в большинстве случаев этого не происходит, так как повышение скорости превращения тестостерона в эстрадиол в периферических органах приводит к повышению концентрации в крови общего эстрадиола и изменениям андрогенэстрогенного баланса [9].

Поскольку эстрадиол эффективно подавляет по механизму обратной отрицательной связи секрецию *FSH* и *LH*, уровни гонадотропинов не достигают ожидаемых высоких значений. Таким образом, гипоандрогения, повышение содержания эстрогенов и нарушение андрогенэстрогенного баланса являются тем патобиохимическим фоном, на котором развивается мужской климакс.

Возникшие эндокринные изменения влияют на деятельность организма. Известно, что тестостерон обладает мощным антидепрессивным и психостимулирующим действием. Следовательно, снижение андрогенной насыщенности приводит к угнетению структур «эмоционального» мозга — гиппокампа, миндалины, лимбического комплекса, лобных участков коры. Результатом этого является возникновение астенодепрессивного синдрома, развивается ипохондрия, эгоцентризм, плаксивость, нарушения памяти и сна, резко снижается работоспособность. На электроэнцефалограмме у таких больных отмечается феномен угнетения  $\alpha$ -ритма. Страдают также и гипоталамические структуры. Помимо нарушения секреции гонадо-

тропинов, в инволюционный период возрастает секреция тиреотропного гормона и тироксина, развивается активация с последующим истощением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, возникает вагусная дистония, что вызывает снижение секреции инсулина.

Активация и дезорганизация функции ядер гипоталамуса приводит к повышению секреции вазопрессина, усилению симпатической импульсации, повышению сосудистого тонуса. Отмечаются сосудистые кризы диэнцефального генеза, сопровождающиеся приливами жара и покраснением лица, головными болями, головокружением, тошнотой. Значительные изменения происходят в сердечно-сосудистой системе. Помимо гипоталамических кризов, отмечаются приступы тахикардии, лабильность пульса и артериального давления.

Снижение уровня тестостерона коррелирует с повышением концентрации в плазме крови холестерина и атерогенных липидов. Особенно отчетливо андрогенная недостаточность проявляется в изменении структуры и функции основных органов-мишеней тестостерона. В первую очередь, к ним относятся предстательная железа и семенные пузырьки, находящиеся в прямой зависимости от андрогенных стимулов. Нарушение метаболизма тестостерона в ткани предстательной железы способствует местному накоплению дигидротестостерона, что, в конечном итоге, приводит к возникновению аденомы и рака предстательной железы.

## Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что старение затрагивает все компартменты диффузной нейроиммуноэндокринной системы, что приводит к дисрегуляции гомеостаза как в отдельных органах и системах, так и в организме в целом. Расширение исследований нейроиммуноэндокринных механизмов старения позволит глубже понять структурно-функциональные основы возрастной инволюции и разработать пути профилактики и коррекции патологических процессов, ассоциированных с возрастом.

## Литература

1. Анисимов В. Н., Соловьев М. В. Эволюция концепций в геронтологии. СПб.: Эскулап, 1999.
2. Введение в молекулярную медицину / Под ред. М. А. Пальцева. М.: Медицина, 2004.
3. Кветной И. М., Ингель И. Э. Гормональная функция нейроэндокринных клеток: роль нового биологического феномена

- в регуляции гомеостаза // Бюл. exper. биол. 2000. Т. 130. № 11. С. 483–487.
4. Кветной И. М., Ярилин А. А., Полякова В. О. Нейроиммуноэндокринология тимуса. СПб.: Деан, 2005.
5. Кветной И. М., Райхлин Н. Т., Южаков В. В., И. Э. Ингель. Экстрапинеальный мелатонин: место и роль в нейроэндокринной регуляции гомеостаза // Бюл. exper. биол. 1999. Т. 127. № 4. С. 364–370.
6. Хавинсон В. Х., Кветной И. М., Южаков В. В. Пептидергическая регуляция гомеостаза. СПб.: Наука, 2003.
7. Ярилин А. А. Цитокины в тимусе. Выработка и рецепция цитокинов // Цитокины и воспаление. 2003. Т. 2. № 1. С. 3–13.
8. Ahima R. S. Adipose tissue as an endocrine organ // Obesity. 2006. Suppl. 5. P. 242–249.
9. Ahima R. S., Osei S. Y. Adipokines in obesity // Front. Horm. Res. 2008. Vol. 36. P. 182–197.
10. Atkinson T. J. Central and peripheral neuroendocrine peptides and signalling in appetite regulation: considerations for obesity pharmacotherapy // Obes. Rev. 2008. Vol. 9. № 2. P. 108–120.
11. Blalock J. E. (ed). Neuroimmunoendocrinology. Chemical immunology: 3rd revised and enlarged edition. Basel–Karger, 1997.
12. Blum J. W., Baumrucker C. R. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF binding proteins, and other endocrine factors in milk: role in the newborn // Adv. Exp. Med. Biol. 2008. Vol. 606. P. 397–422.
13. Chapman C. R., Tuckett R. P., Song C. W. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions // J. Pain. 2008. Vol. 9. № 2. P. 122–145.
14. Correa S. G., Maccioni M., Rivero V. E. et al. Cytokines and the immune-neuroendocrine network: what did we learn from infection and autoimmunity? // Cytokine Growth Factor Rev. 2007. Vol. 18. № 1–2. P. 125–134.
15. Gallowitsch-Puerta M., Pavlov V. A. Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway // Life Sci. 2007. Vol. 30. P. 2325–2329.
16. Hall J. E. Neuroendocrine changes with reproductive aging in women // Sem. Reprod. Med. 2007. Vol. 25. № 5. P. 344–351.
17. Jensen R. T., Battey J. F., Spindel E. R., Benya R. V. International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states // Pharmacol. Rev. 2008. Vol. 60. № 1. P. 1–42.
18. Kvetnoy I., Popuichiev V., Mikhina L. et al. Gut neuroendocrine cells: relationship to the proliferative activity and apoptosis of mucous epitheliocytes in aging // Neuroendocr. Lett. 2001. Vol. 22. № 5. P. 337–341.
19. Kvetnoy I. M., Ingel I. E., Kvetnaia T. V. et al. Gastrointestinal melatonin: cellular identification and biological role // Neuroendocr. Lett. 2002. Vol. 23. № 2. P. 121–132.
20. Kvetnoy I. M., Polyakova V. O., Trofimov A. V. et al. Hormonal function and proliferative activity of thymic cells in humans: immunocytochemical correlations // Neuroendocr. Lett. 2003. Vol. 24. № 3–4. P. 263–268.
21. Lam I. P., Siu F. K., Chu J. Y., Chow B. K. Multiple actions of secretin in the human body // Int. Rev. Cytol. 2008. Vol. 265. P. 159–190.
22. Markus R. P., Ferreira Z. S., Fernandes P. A., Cecon E. The immune-pineal axis: a shuttle between endocrine and paracrine melatonin sources // Neuroimmunomodulation. 2007. Vol. 14. № 3–4. P. 126–133.
23. Minici F., Tiberi F., Tropea A. et al. Paracrine regulation of endometrial tissue // Gynecol. Endocr. 2007. Vol. 23. № 10. P. 574–580.
24. Pearse A. G. E. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept // J. Histochem. Cytochem. 1969. Vol. 17. P. 303–313.
25. Pearse A. G. E. The diffuse endocrine system and the implications of the APUD concept // Int. Surg. 1979. Vol. 64. № 2. P. 5–7.
26. Polak J. M., Bloom S. R. Immunocytochemistry of the diffuse neuroendocrine system. // In: Polak J. M., Van Noorden S., eds. Immunocytochemistry: modern methods and applications. Bristol: John Wristht & Sons, 1986. P. 328–348.
27. Salzet M., Tasiemski A. Involvement of pro-enkephalin-derived peptides in immunity // Developmental and Comparative Immunology. 2001. Vol. 25. № 3. P. 177–185.
28. Savino W. Neuroendocrine control of T cell development in mammals: role of growth hormone in modulating thymocyte migration // Exp. Physiol. 2007. Vol. 92. № 5. P. 13–17.
29. Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune system // J. Neuroimmunol. 2006. Vol. 172. № 1–2. P. 38–58.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 24–36

М. А. Пальцев<sup>1</sup>, И. М. Кветной<sup>2</sup>, В. О. Полякова<sup>2</sup>, Т. В. Кветная<sup>3</sup>, А. В. Трофимов<sup>3</sup>

#### NEUROIMMUNOENDOCRINE MECHANISMS OF AGING

<sup>1</sup> I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, 8 bld.2 ul. Trubetskaya, Moscow 119991;

<sup>2</sup> D. O. Ott Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, 3 Mendeleevskaya Liniya, St.-Petersburg 199034; e-mail: kvetnoy48@mail.ru; <sup>3</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB RAMS,

3 Dynamo pr., St.-Petersburg 197110, Russia

The review discusses in detail the mechanisms of aging from the position of common signaling molecules produced in three regulatory systems: the nervous, endocrine and immune ones. It is shown that the neuroimmunoendocrine hormonal regulation of homeostasis plays the important role in the complex chain of processes that lead to aging of cells, tissues, organs and body as a whole. Particular attention is paid to morpho-functional involution of nervous, endocrine and immune systems, which is accompanied by a breach of elaborate signaling molecules. Detailed analysis and further development of integrated molecular commonality of views on the regulatory systems of both the central and especially local levels, opens vast new opportunities for deepening knowledge of the mechanisms of aging, as well as for the prevention, diagnosis and treatment of diseases associated with aging, in which pathogenesis the discoordination of neuro-immuno-endocrine signaling mechanisms plays an important role.

**Keywords:** : neuroimmunoendocrinology, aging, signaling molecules, hormones, age-associated diseases

Ф. Ф. Северин, В. П. Скулачев

## ЗАПРОГРАММИРОВАННАЯ КЛЕТочНАЯ СМЕРТЬ КАК МИШЕНЬ БОРЬБЫ СО СТАРЕНИЕМ ОРГАНИЗМА

Институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, МГУ,  
119991 Москва, Воробьевы горы, 1, стр. 40; e-mail: skulach@belozersky.msu.ru

Существуют две противоположные точки зрения на механизм старения организмов. Согласно классической, старение — это пассивный процесс, являющийся следствием накопления случайных «поломок» в организме. Однако в настоящее время появляется все больше данных в пользу альтернативной концепции, утверждающей, что старение запрограммировано в геноме, будучи заключительным этапом онтогенеза. Взяв за основу последнюю точку зрения, можно сделать два предсказания: 1-е — в природе должны быть нестареющие виды, потерявшие программу; 2-е — если старение — программа, то ее можно искусственно сломать путем манипуляций с геномом или посредством веществ, прерывающих исполнение этой программы на постгеномных уровнях. В данной статье приведены результаты последних работ по старению организмов, согласующиеся с предсказаниями, указанными выше, причем в обоих случаях замедление или отмена старения базируется на вмешательстве в программу клеточной смерти, опосредованной активными формами кислорода (АФК), главным источником которых служат митохондрии. Утверждается, что различие между старыми и молодыми многоклеточными организмами состоит, прежде всего, в количествах функционирующих клеток в органе или ткани: с возрастом это количество в большинстве органов уменьшается из-за стимуляции митохондриального пути апоптоза. Таким образом, запрограммированная смерть индивидуальных клеток оказывается основой программы старения организма. Рассмотрены пути фармакологической борьбы со старением через отмену избыточной активации апоптоза митохондриальными АФК стареющих организмов.

**Ключевые слова:** апоптоз; старение; антиоксиданты, адресованные в митохондрии

### Феноптоз — физиологическое самоубийство организма

Теорию Дарвина обычно трактуют как концепцию, постулирующую, что биологическая эволюция всегда направлена на отбор признаков, выгодных индивидуумам. Однако в своей второй знаменитой книге «Происхождение человека» Дарвин написал следующее: «Не может быть сомнений, что сообщество, состоящее из многих членов, ... всегда готовых помочь друг другу и погибнуть ради общего блага, одержит победу над большинством других сообществ; и это будет естественным отбором» [33]. А вот отрывок из письма Уоллеса, сформулировавшего одновременно с Дарвином гипотезу естественного отбора: «Родители,

произведя достаточное потомство, становятся помехой для этого потомства, конкурируя с ним за пищу. Естественный отбор выбраковывает родителей и во многих случаях дает преимущество тем расам, предстатели которых умирают почти сразу же после того, как произвели потомство» (цит. по [114], с. 23). Позже эти идеи были развиты Вейсманом в специальной книге. Он писал: «Отработанные индивиды не только бесполезны, но даже и вредны, занимая место тех, кто дееспособен... Я рассматриваю смерть не как первичную необходимость, но как нечто, приобретенное вторично в качестве адаптации» [114].

Теория Вейсмана получила неожиданную поддержку в начале 70-х гг. прошлого столетия после открытия явления запрограммированной клеточной смерти (апоптоза) [58]. Действительно, если механизм самоубийства существует на клеточном уровне, то быть может, он есть и на уровне организма. То, что принципиальный ответ на вопрос о существовании физиологического механизма самоубийства, по крайней мере у некоторых организмов, является утвердительным, на сегодня уже не вызывает сомнений. Рассмотрим сначала примеры такого рода явлений у наиболее примитивных организмов — одноклеточных.

У бактерий существует система, названная «чувством кворум» (*quorum sensing*). Одним из результатов ее действия является лизис бактериальной клетки в ответ на комбинацию таких факторов, как высокая плотность бактериальной культуры и истощение питательных веществ. Предполагается, что в природных условиях содержимое лизированных клеток помогает оставшимся бактериям пережить голод. В лабораторных условиях, когда питательные вещества всегда в избытке, клетки с определенной частотой теряют эту систему. Естественно, такие мутанты получают селекционное преимущество, и со временем все клетки в стационарной культуре замещаются такими мутантами. Этого не происходит в реальной жизни, где действует естественный отбор: мутанты просто не переживут временное исчерпание пищи (обзор других случаев запрограммированной смерти бактерий см. [69, 102]).

Механизм запрограммированной смерти есть и у примитивных эукариот — например, одноклеточных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Было показано, что в лабораторных условиях разные стрессовые воздействия убивают дрожжи посредством особого биологического механизма: в ответ на стресс митохондрии дрожжей начинают производить активные формы кислорода (АФК), это приводит к потере мембранного потенциала и фрагментации митохондрий, что, в свою очередь, инициирует клеточную смерть. Нокаут некоторых генов либо добавление антиоксидантов предотвращает смерть (см. обзоры [25, 39, 40, 86, 87]). Интересно, что избыток полового феромона вызывает смерть дрожжей с типичными маркерами апоптоза [86, 94]. До сих пор не до конца понятно, какую роль играет самоубийство в жизни дрожжей (обсуждение см. [8, 95, 100]). Тем не менее, ясно, что сам факт существования такого механизма не укладывается в общепринятые каноны науки об эволюции.

В случае другого примитивного эукариота — амебы *Dictyostellium* — логика естественного самоубийства более понятна. В благоприятных условиях *Dictyostellium* — одноклеточный организм. Если же эти условия ухудшаются, то амебы образуют агломерат, который созревает в плодовое тело. Внутри плодового тела происходит дифференциация клеток: часть превращается в споры для дальнейшего полового размножения, а часть — в ногу плодового тела, которая после созревания спор отмирает путем апоптоза составляющих ее клеток. Как внутри плодового тела решается, какая из амеб превратится в спору, а какая уйдет в терминальную дифференциацию клеток ноги? Изогенных амеб в лабораторных условиях разделили на две группы, одну из них поместили в бедную среду, а другую поместили в богатую среду. Потом две группы объединили и индуцировали образование плодового тела. В результате, «голодные» клетки превратились в ногу и впоследствии умерли, включив каскад запрограммированной клеточной смерти, а «сытые» — в споры [110]. Таким образом, выжили наиболее приспособленные клетки, что является выгодным с точки зрения эволюции данного вида амеб.

Коллективных амеб можно рассматривать и как примитивный многоклеточный организм. Механизмы «физиологического самоубийства» существуют у целого ряда видов истинно многоклеточных существ. Такие организмы довольно

распространены среди насекомых. Например, взрослые поденки не имеют функционального рта и гибнут от голода [114]. Семязвержение у самца богомола происходит только после того, как его обезглавливает самка в процессе полового акта [36]. Личинки клеща *Adactylidium* вылупляются, прогрызая себе дорогу сквозь ткани тела матери и тем самым убивая ее [15]. Самцы некоторых кальмаров умирают сразу же после спаривания [10]. У высших организмов также встречаются специализированные программы подобного рода. Например, самцы сумчатых крыс умирают через две недели после гона под действием избытка собственных феромонов. Тихоокеанский лосось умирает вскоре после нереста (см. обзоры [15, 59]).

Быстрая запрограммированная смерть многоклеточных не обязательно сопряжена с размножением. Смерть больного организма ради выживания окружающих может быть выгодна потому, что препятствует распространению среди них инфекции. Оказалось, что у высших животных существует механизм, убивающий их в ответ на появление грамотрицательных бактерий в крови. Введенные в кровь экспериментальных животных липополисахариды (*LPS*) клеточной стенки бактерий токсичны. Эта токсичность резко снижается при блокировании специализированного *LPS*-связывающего белка в крови, а также при ингибировании специализированных клеточных рецепторов *LPS*-белкового комплекса (см. обзоры [41, 60, 101]).

Недавно был предложен термин для описания явлений такого рода — *быстрый фенотоз* и высказано предположение, что старение может представлять собой не что иное, как *медленный фенотоз* [14].

### Старение организма — медленный фенотоз, играющий роль ускорителя эволюции

Если в случаях быстрого фенотоза возможная выгода для популяции, как правило, очевидна, то биологический смысл его медленного аналога требует пояснения. Недавно было высказано предположение, что постепенное запрограммированное ухудшение определенных функций организма позволяет увеличить эффективность естественного отбора по другим его функциям [102]. Представим себе эксперимент. Два молодых зайца — один поумней и другой поглупей, — встретив лису, имеют практически равные шансы удрать от врага потому, что бегают быстрее. Однако с возрастом умный заяц получит преимущество перед глупым, поскольку скорость бега зайцев

снизится из-за старческого недуга, известного как саркопения (уменьшение числа клеток в мышцах). Теперь у умного зайца, который, увидев лису, тотчас пустится наутек, будет гораздо больше шансов спастись, чем у глупого, замешкавшегося на старте. Это значит, что только умный будет продолжать плодить зайчат, в результате чего заячья популяция поумнеет [102]. Описанный выше благоприятный для эволюции эффект старения предполагает, что мышцы стареют быстрее, чем мозг, причем мышечная сила ослабевает, когда еще возможно размножение. Эти условия выполняются, по крайней мере, если речь идет о людях. У человека первые признаки атрофии мышц заметны уже в возрасте около 25 лет [70]. Вначале это процесс развивается медленно. В наше время значительное уменьшение мышечной силы отмечается в 50-летнем возрасте у шведских мужчин [67] и в 40-летнем — у мужчин Саудовской Аравии [18]. С другой стороны, в начале XIX в. снижение того же параметра было заметно уже у 25-летних (исследовали бельгийских мужчин, ссылку см. в [67]). Такая динамика легко объясняется улучшением уровня жизни за последние два века. В любом случае, как отмечает Голдсмит, «из-за того, что даже небольшое ухудшение вызывает статистически значимое увеличение смертности, следует ожидать, что эволюционный эффект старения у диких животных начинается в сравнительно молодом возрасте» [43, с. 15] (о роли старения как механизма, увеличивающего способность эволюционировать (evolvability), см. статью того же автора [44]).

### Мутации, продлевающие жизнь

Как проверить экспериментально наличие программы медленного фенотоза? Самое радикальное — найти гены, инактивация которых: а) отменяла бы или замедляла старение и б) при этом не оказывала бы заметного влияния на другие функции организма. Второе обстоятельство надо непременно учитывать, чтобы не впасть в ошибку при поиске белков, специально участвующих в программе старения. Так, у мицелиевого гриба подспоры было описано многократное (более чем на порядок) увеличение продолжительности жизни в результате инактивации генов, кодирующих одну из субъединиц цитохромоксидазы или белок, необходимый для превращения длинных нитчатых митохондрий в мелкие шарообразные (одно из ранних событий апоптоза) [38, 93]. Анализ этого явления показал, что оно сопровождается уменьшением генерации АФК митохондриями и увеличивает устой-

чивость клеток к апоптозу, вызываемому  $H_2O_2$ . При этом обычная дыхательная цепь заменяется на сокращенную, где снижен к.п.д. синтеза АТР, исчезает одно из мест генерации АФК, а другое если и образует АФК, то с малой скоростью [38, 93, 104]. Такое же изменение образа жизни можно достичь и у гриба дикого типа простым выращиванием его в жидкой среде [112].

Многократное увеличение продолжительности жизни было описано и у нематоды *Caenorhabditis elegans* при мутациях сразу по двум генам: рецептора инсулина и фермента, превращающего предшественник убихинона дезметоксиубихинон в убихинон [65]. Последнее было выяснено не сразу, так что авторы успели ошибочно назвать второй ген *Clk1* (от *Clock* — часы). Этот ген найден у мышей, причем мутация по нему также несколько увеличивает продолжительность жизни животных и снижает чувствительность их фибробластов к апоптогенному действию АФК [72].

В списке кандидатов на прямое участие в программе старения следует указать на белок *ρ66shc*. Было показано, что средняя продолжительность жизни мышей без гена *ρ66shc* на 30 % больше, чем в контроле. При этом ни в исходной работе, ни в последующих не было получено указаний на какие-либо патологические отклонения у таких животных [24, 77, 79, 82]. *ρ66shc* образует комплекс с цитохромом с, по-видимому, делая этот цитохром аутоксидабельным. Если это действительно так, то цитохром с, связав *ρ66shc*, восстанавливает  $O_2$  до супероксида, который, в свою очередь, запускает апоптоз.

В настоящее время готовится к публикации работа из лаборатории А. Г. Рязанова, представляющая пример еще одного подобного белка — киназы фактора элонгации синтеза белка *EF2*. Фосфорилирование *EF2* этой киназой блокирует синтез белка, что приводит к апоптозу в культуре клеток. Причиной тому служит, по-видимому, различие времен жизни про- и антиапоптозных белков. Дело в том, что некоторые антиапоптозные белки и синтезируются, и деградируют в клетках с большей скоростью, чем проапоптозные. Поэтому резкое снижение общей интенсивности биосинтеза белка может привести к изменению баланса анти- и проапоптозных белков в сторону последних [34, 47, 50, 53]. Оказалось, что нокаут этой киназы у мышей приводит к увеличению продолжительности жизни на 30 %, а также увеличивает устойчивость к ионизирующей радиации и пероксиду водорода (А. Г. Рязанов, личное сообщение).

## Старение: роль апоптоза и митохондриальных АФК

Если за старение отвечают определенные гены, то в природе должны существовать животные, потерявшие какой-либо из этих генов, а вместе с ним и программу старения. И действительно, такие животные есть.

Известно, что птицы живут, в среднем, в три раза дольше, чем наземные млекопитающие сравнимого размера. При этом уровень метаболизма у птиц примерно в 2,5 раза выше, чем у наземных теплокровных похожего размера. Известны виды птиц, у которых уровень смертности не зависит от возраста, нет старения некоторых компонентов эндокринной системы, а также отсутствует возрастное снижение плодовитости (см. обзор [48]).

Пожалуй, наиболее изученное с биохимической точки зрения нестареющее млекопитающее — голый землекоп. Этот грызун размером с мышь знаменит тем, что живет около 28 лет вместо мышинных 2,5–4 и гибнет не от старости, а от каких-то причин, не зависящих от возраста (смертность остается на низком и постоянном уровне в течение всей жизни [28]). Известно, что клетки артерий голого землекопа значительно более устойчивы к повреждающим воздействиям, чем клетки мыши. В частности, клетки голого землекопа, подобно фибробластам мышей без *р66shc* или без киназы *EF2*, устойчивы к апоптозу, индуцированному  $H_2O_2$  [64]. В этой связи могут показаться неожиданными последние данные о повышенной чувствительности культуральных фибробластов голого землекопа, по сравнению с мышинными, к пероксиду водорода [91]. По-видимому, причиной этого является большая повреждаемость части мышинных клеток в культуре и, как следствие, выход каталазы в культуральную среду. В соответствии с этой трактовкой было показано, что чувствительность тех же фибробластов к другому прооксиданту — параквату, действие которого не зависит от каталазы, выше у мыши, чем у землекопа [91].

Таким образом, прослеживается положительная корреляция между устойчивостью клеток к апоптогенному действию АФК и продолжительностью жизни организма. Есть ли функциональная связь между этими двумя эффектами? Считается, что с возрастом в клетках накапливаются вызванные АФК повреждения в белках, нуклеиновых

кислотах и липидах. Многие сторонники теории старения как следствия аккумуляции поломок используют этот факт как аргумент в свою пользу.

Действительно, известно, что АФК — один из основных факторов старения. Снижение уровня АФК с помощью веществ-антиоксидантов увеличивает продолжительность жизни клеток в культурах и помогает при лечении ряда старческих заболеваний (см. обзоры [37, 75, 103, 105, 107]). Далее наблюдается обратная корреляция между средней продолжительностью жизни млекопитающих и птиц и скоростью генерации  $H_2O_2$  митохондриями сердечной мышцы при обратном переносе электронов по дыхательной цепи [22, 23, 63, 66]. Важно отметить, что нестареющий голый землекоп оказался единственным исключением из этого правила [66].

Сравним уровни антиоксидантных защит и окисленности биополимеров у мышей и их долгоживущих родственников — голых землекопов. Кажется очевидным, что у долгоживущего организма антиоксидантная защита должна быть мощнее, а уровень окислительного повреждения — меньше, чем у короткоживущего. В действительности все оказывается по-другому. Активности супероксиддисмутаза и каталазы не сильно отличаются у двух видов, а третий ключевой антиоксидантный фермент — глутатионпероксидаза — у землекопов в 70 раз *менее* активен, чем у мышей. Кроме того, как скорость образования АФК митохондриями сердечной мышцы [66], так и уровни окисленности биополимеров существенно *выше* у землекопа, чем у мыши [19]. Ключ к пониманию этой парадоксальной ситуации можно найти в уже упомянутом наблюдении об устойчивости клеток голого землекопа к апоптозу, индуцированному АФК<sup>1</sup>.

Возникает впечатление, что клетки многоклеточных организмов «сделаны с избыточным запасом прочности». Они в принципе способны жить и функционировать при значительно более высоких уровнях окислительного повреждения, чем те, которые инициируют апоптоз или другие виды запрограммированной клеточной смерти. Низкая величина пороговой концентрации АФК, вызывающей запрограммированную клеточную смерть, необходима для сокращения времени жизни клеток и, как следствие, уменьшения их количества и, в конечном счете, старения организма [14, 15, 17, 73, 104].

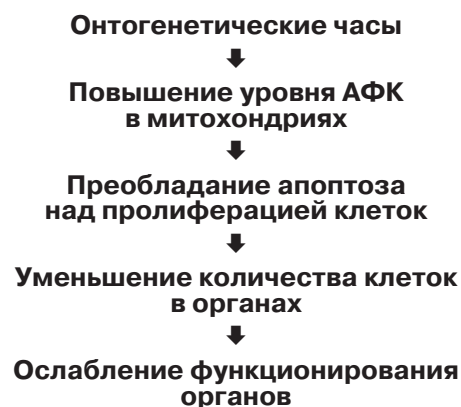
<sup>1</sup> Наиболее вероятной причиной того, что утрата голым землекопом программы старения закрепилась как видовой признак этого существа, является его образ жизни. Землекоп живет колониями по 250 особей в подземных лабиринтах размером в два футбольных поля, причем размножается только царица и ее 1–3 сексуальных партнера. «Покои» царицы находятся в центре лабиринта, а подступы к ним надежно охраняются «армией солдат». У царицы практически нет врагов. Существенно, что дамарский землекоп, близкий родственник голого землекопа, но живущий мелкими группами, не отличается по продолжительности жизни от обычных мышей [66].

### Гипотетическая схема программы старения организма

Если старение — это запрограммированное ослабление с возрастом большой группы физиологических функций организма, то, пожалуй, простейший способ достижения этой цели состоит в уменьшении «клеточности», то есть количества клеток, образующих соответствующие органы, ответственные за эти функции. В таком случае организм можно сравнить с заводом, где постоянно сокращают штат работников, а план выпуска продукции остается прежним в надежде на усовершенствование производства.

В литературе можно найти ряд сообщений о наблюдениях, показавших, что уровень повреждения биополимеров в клетках определенных тканей старых мышей зачастую не имеет статистически достоверных отличий от такового у молодых (см. обзоры [29, 46, 49]). Поэтому невозможно достоверно определить возраст животного, имея только образец его ткани: индивидуальные различия между животными одного возраста оказываются, как правило, большими, чем различия между возрастными группами. Наиболее заметные возрастные изменения касаются не качества, а количества функционирующих клеток. Действительно, такие яркие признаки старения организма, как остеопороз, саркопения (дегенерация мышц) и падение иммунитета, являются следствием, прежде всего, уменьшения количества, соответственно, остеобластов, миоцитов, клеток тимуса и других тканей, обеспечивающих иммунитет (см. обзор [16]).

Концепцию, изложенную выше, можно проиллюстрировать следующей схемой.



По этой схеме заключительный аккорд мелодии онтогенетических часов служит сигналом к началу старения. Если роль этих часов играет ткань, ответственная за временную организацию жизни в суточной шкале, то есть за циркадный ритм, то

онтогенетические часы надо искать в супрахиазматическом ядре гипоталамуса млекопитающих или в эпифизе птиц [102, 104]. Как в случае циркадного ритма, эпифиз млекопитающих мог бы служить органом, размножающим сигнал, поступающий от супрахиазматического ядра. Какой-либо из гормонов в эпифизе (например, мелатонин) мог бы быть посредником между эпифизом и другими тканями организма. Снижение уровня мелатонина с возрастом — хорошо известный факт, так же как герпротекторное действие этого вещества [2, 3, 20, 55, 84]. (О других гормонах — возможных претендентах на роль посредников в передаче сигналов старения от «часов» к тканям — см. обзор [102].)

Еще более неопределенной остается проблема передачи сигнала старения внутри клетки периферической ткани — от клеточной поверхности, непосредственно взаимодействующей с ювенильным гормоном или гормоном старения, к митохондриям. Это может быть, например, сам ювенильный гормон, если он проникает в клетку и достигает митохондрий. Показано, что, например, мелатонин концентрируется в митохондриях [32, 74]. Однако неясно, как влияет мелатонин на уровень митохондриальных АФК. Вряд ли это сводится к его способности действовать в качестве антиоксиданта: мелатонина просто не хватит, чтобы получить измеримое снижение АФК. Скорее, надо думать о каком-то рецепторе мелатонина в митохондриях, передающем сигнал к снижению уровня АФК. Такое снижение может быть результатом ускорения образования митохондриальных АФК либо замедления их обезвреживания. В пользу первого варианта говорит тот факт, что обнаружена отрицательная корреляция продолжительности жизни и скорости генерации АФК при обратном переносе электронов через комплекс I. Такой корреляции не наблюдается для прямого переноса электронов через тот же участок дыхательной цепи. Это наблюдение было сделано недавно при изучении большого количества видов теплокровных Ламбертом и др. [66] и подтверждается независимыми опытами лабораторий Сохала [63], Бархи [22, 23] и Аустада [27], работавшими на меньших выборках видов. Чрезвычайно важен факт, что единственным исключением из правила оказался голый землекоп — опять-таки единственный нестареющий вид среди исследованных животных: как уже упоминалось, скорость генерации АФК у землекопа выше, чем у мыши, а живет он почти в 10 раз дольше.

Минимальная гипотеза состоит в том, что увеличение уровня митохондриальных АФК происходит

в результате ускорения их генерации при обратном переносе электронов. По нашим данным, этот процесс зависит пороговым образом от величины мембранного потенциала ( $\Delta\psi$ ) на митохондриях [61]. Так, снижение  $\Delta\psi$  на 15 % ведет к десятикратному уменьшению генерации АФК, причем эффект не зависит от того, каким именно образом достигнуто снижение  $\Delta\psi$ : добавлением АДР (то есть включением окислительного фосфорилирования), малой дозой разобщителя-протонофора или ингибитором дыхания. Эффект пороговой зависимости генерации АФК от  $\Delta\psi$  был впоследствии подтвержден в других лабораториях [108, 113]. Основываясь на этих наблюдениях, можно предположить, что при старении происходит повышение  $\Delta\psi$  в митохондриях, что увеличивает генерацию АФК при обратном переносе электронов. В свою очередь, повышение  $\Delta\psi$  может быть результатом уменьшения утечки  $H^+$  через мембрану митохондрий. Этот процесс катализируется разобщающими белками и митохондриальными переносчиками анионов, облегчающими электрофорез анионов жирных кислот, то есть их движение изнутри митохондрий наружу (см. обзор [99]). Снаружи анионы жирных кислот протонируются и возвращаются назад в митохондриальный матрикс, неся протоны (разобщающий «жирно-кислотный цикл» [97]). Его активность может регулироваться либо белками — переносчиками анионов жирных кислот, либо концентрацией этих кислот в цитозоле. Соответственно, рост  $\Delta\psi$  при старении может быть обусловлен либо снижением внутриклеточного уровня свободных жирных кислот, либо уменьшением активности белков-переносчиков (например, если предположить, что мелатонин способствует переносу анионов жирных кислот этими белками).

В нашей лаборатории было продемонстрировано, как повышение  $\Delta\psi$  митохондрий участвует в быстром фенотипе дрожжей в ответ на амиодарон или избыток феромона [86]. Была выявлена следующая цепь событий: индуктор фенотипа  $\rightarrow \Delta\psi \uparrow \rightarrow \text{АФК} \uparrow \rightarrow \Delta\psi \downarrow \rightarrow$  гибель клетки.

Интересно, что в норме дрожжи, выращенные на углеводородной среде, имели низкий  $\Delta\psi$  и слабое дыхание, которое не ингибировалось олигомицином и не стимулировалось небольшими дозами разобщителя. Добавление амиодарона или феромона повышало  $\Delta\psi$ , стимулировало дыхание и вызывало появление чувствительности дыхания к малому разобщителю. Фенотип мог быть блокирован малым разобщителем, резко повышавшим выживаемость дрожжей в присутствии амиодарона или феромона.

Дальнейшие этапы старческого фенотипа, указанные на нашей схеме, не требуют комментариев. Общеизвестно, что возрастание уровня АФК в митохондриях приводит к открытию неспецифической поры во внутренней мембране этих органелл, что, в свою очередь, ведет к набуханию митохондриального матрикса, разрыву внешней мембраны митохондрий и выходу в цитозоль проапоптотических белков, в норме спрятанных в межмембранной мембране митохондрий. Так активируется апоптоз [16, 81, 83, 98]. Количество клеток, уходящих в апоптоз, становится столь велико, что не восполняется появлением новых клеток, и количество клеток в органах уменьшается, а вместе с ним падает способность этих органов совершать полезную работу, то есть происходит старение организма.

### **Антиоксиданты-разобщители класса $SkQ$ , адресованные в митохондрии, как инструмент для продления молодости**

Исходя из схемы, приведенной выше, прервать программу старения можно было бы, предотвратив происходящий с возрастом подъем уровня АФК. Подчеркнем, что речь здесь должна идти не о любых АФК, а лишь об их *избытке*, возникающем *внутри митохондрий* в процессе старения организма. Дело в том, что АФК не только участвуют в реализации программы старения, но и выполняют целый ряд полезных функций, таких как активации генов пролиферации; защита организма от бактерий; ликвидация клеток, зараженных вирусами, а также клеток, вставших на путь малигнизации, «бездомных» клеток, случайно покинувших свою ткань и попавших в другую и т.д. (обзоры см. [26, 54, 102, 109]).

Задача снижения избыточного уровня АФК внутри митохондрий, не затрагивая другие АФК, может быть решена двумя способами, а именно — направленными в митохондрии антиоксидантами или разобщителями-протонофорами. Первые могли бы убирать АФК, уже образованные при обратном переносе электронов, а вторые — предотвращать такой перенос электронов и с ним — генерацию митохондриальных АФК.

Но как адресовать антиоксидант или разобщитель в митохондрии? Здесь нам придется возвратиться к работе, выполненной одним из нас совместно с Е. А. Либерманом в конце 60-х гг., а именно — к открытию проникающих ионов [71], впоследствии названных Дэвидом Грином «ионами Скулачёва» ( $Sk^+$  и  $Sk^-$ ) [45]. Заряд этих ионов, таких как, например, метилтрифенилфосфоний, силь-

но делокализован, что препятствует образованию «водной шубы» вокруг иона и резко повышает его способность проходить через гидрофобный барьер биомембран [13, 71]. В той же серии работ было высказано предположение, что проникающие катионы могут использоваться как «молекулы-электровозы» для адресной доставки в митохондрии других соединений, лишенных положительного заряда или заряженных, но не проникающих через мембраны [12]. Эта мысль была использована нами для объяснения роли катионной группы карнитина в транспорте в митохондрии остатков жирных кислот [7, 12, 13, 68], а затем М. Мерфи и Р. Смитом для конструирования антиоксидантов, адресованных в митохондрии [30, 51, 52, 56, 57, 82, 106]. В большинстве работ М. Мерфи использовалось вещество под названием *MitoQ*, где в качестве антиоксиданта был выбран убихинон, а в качестве  $Sk^+$  — катион децилтрифенилфосфония [51, 52, 56, 57, 78, 92].

Мы подтвердили способность микромолярных концентраций *MitoQ* накапливаться в митохондриях и защищать их от окислительного стресса. Однако оказалось, что даже небольшая передозировка этого вещества ведет к изменению знака эффекта: *MitoQ* становится мощным прооксидантом, катализируя генерацию  $H_2O_2$  митохондриями с рекордной скоростью (того же порядка, что скорость дыхания митохондрий в отсутствие АДР) [5, 16]. Такие же наблюдения были сделаны и в трех других лабораториях, в том числе и в группе М. Мерфи [35, 51, 80].

Тогда мы обратились к *пластохинону* — переносчику электронов, действующему вместо убихинона в фотосинтетических электронтранспортных цепях хлоропластов растений и цианобактерий. В процессе эволюции возможной причиной замены убихинона, участвующего в дыхательной цепи митохондрий, на пластохинон в хлоропластной фотоцепи той же растительной клетки могли быть именно лучшие антиоксидантные свойства пластохинона по сравнению с убихиноном, описанные в химических опытах на модельных системах [62, 89]. Фактически, образующий кислород хлоропласт всегда находится в условиях гораздо более сильного окислительного стресса по сравнению с митохондриями, поглощающими этот кислород. Пластохинон, в отличие от убихинона, имеет метильные группы вместо метоксильных, а метильная группа убихинона заменена на водород. Оказалось, что такие замены резко повышают антиоксидантную активность полученного соединения в биологических системах. Если для *MitoQ* концентрации, вызывающие анти- и прооксидант-

ные эффекты, различаются менее чем вдвое (300 и 500 нМ), то для пластохинонового производного децилтрифенилфосфония, названного *SkQ1*, это различие возросло до 32 раз (25 и 800 нМ).

С получением этого результата стало ясно, что в наших руках оказался уникальный по своей эффективности антиоксидант, действие которого специфически направлено на митохондрии и не осложнено побочным прооксидантным действием.

В этой связи следует указать, что наши работы по *SkQ* финансировались в 2003–2005 гг. за счет гранта благотворительного фонда «Паритет» (позже «Вольное дело») О. В. Дерипаски, а с 2005 по 2008 г. — им же, но в рамках инвестиционного проекта. За эти годы на исследования было потрачено около 18 млн долларов, что сделало возможным проведение широкого круга экспериментов — от синтеза новых веществ до их испытаний *in vivo* на разных живых организмах. Экспериментальные данные, полученные в этих исследованиях, изложены в шести статьях, опубликованных журналами «Биохимия» [1, 4–6, 9, 14; доступны по адресу <http://www.protein.bio.msu.ru/biokhimiya>], *J. membr. Biol.* [21, 88], *FEBS Lett.* [85] и *Biochim. Biophys. Acta* [103]. Результаты проекта, в котором были задействованы сотрудники Института физико-химической биологии и ряда факультетов МГУ, а также более чем 30 других исследовательских институтов в России, Швеции, США и на Украине, можно суммировать следующим образом. Синтезированы катионные производные пластохинона (*SkQ*), где в качестве  $Sk^+$  использованы децил- или амилтрифенилфосфоний (соответственно, *SkQ1* и *SkQ5*), децилродамин 19 (*SkQR1*), децилтрибутиламмоний (*SkQ4*), а также аналогичные производные метилпластохинона, убихинона (*MitoQ*), дезметоксиубихинона и ряд других (Коршунова Г. А. и др., [5]). На искусственной бислойной фосфолипидной мембране оценена проникающая способность этих веществ, которая уменьшалась в ряду:  $SkQR1 > SkQ1, SkQ3, MitoQ > SkQ5 > SkQ4$  (Северина И. И., Антоненко Ю. Н. и др., [5]). Антиоксидантные свойства, проверенные в водных растворах, на бислойной фосфолипидной мембране, липосомах, мицеллах линолевой кислоты и митохондриях, оказались следующими:  $SkQR1, SkQ1 > SkQ3 > MitoQ$ . В противоположном порядке изменялись прооксидантные свойства исследованных соединений, которые оказались максимальными у *MitoQ* (Высоких М. Ю., Рууге Э. К., Антоненко Ю. Н., Рогинский В. А. и др., [5]). Исходя из этих дан-

ных, для дальнейших опытов были выбраны *SkQ1* и его флюоресцирующее производное *SkQR1*.

На сердечных митохондриях *in vitro* было показано, что *SkQ1* может восстанавливаться дыхательной цепью, то есть служить возобновляемым антиоксидантом многократного действия. Местом восстановления оказался центр *i* комплекса III, расположенный вблизи внутренней поверхности внутренней мембраны митохондрий (Высоких М. Ю. и др., [5]).

Используя *SkQR1*, было выяснено, что вещества класса *SkQ*, добавленные к клеточной культуре, избирательно накапливаются в митохондриях (Черняк Б. В. и др.). Этот результат был предсказан исходя из того, что матрикс митохондрий — единственное внутриклеточное образование, заряженное отрицательно. Исследованные вещества тормозили апоптоз клеток *HeLa* и фибробластов человека, вызванный  $H_2O_2$  (активность:  $SkQR1 > SkQ1 > MitoQ$ ). Некроз, индуцированный АФК, также оказался чувствительным к *SkQ* (Черняк Б. В. и др., [5]). У грибов *Podospora anserina*, рачков *Ceriodaphnia affinis*, дрозофил и мышей *SkQ1* увеличивал медианную продолжительность жизни — у последних до двух раз (Анисимов В. Н., Пасюкова Е. Г., Высоких М. Ю., Филенко О. Ф. и др., [4]). Во всех случаях *SkQ1* особенно эффективно уменьшал смертность на ранних стадиях старения (первые 20 % смертей), но слабо влиял на максимальную продолжительность жизни (последние 10 % смертей). В результате, наблюдалась ректангуляризация кривых смертности. На мышах, содержащихся в нестерильном виварии, *SkQ1*, добавленный в питьевую воду (0,5–5 нмоль/кг в день) резко уменьшал смертность от инфекционных заболеваний, но слабо влиял на смертность от рака в поздних возрастах (Анисимов В. Н. и др.). На мышах и крысах было показано, что *SkQ1* замедляет развитие таких признаков старения, как инволюция тимуса и фолликулярных клеток селезенки, уменьшение соотношения лимфоцитов и нейтрофилов в крови, остеопороз, катаракта, ретинопатия, глаукома, облысение, поседение, исчезновение эстральных циклов у самок и полового влечения у самцов, гипотермия, оцепенение и т. д. (Колосова Н. Г., Анисимов В. Н., Дризе Н. И., Рязанов А. Г., Кэннон Б. и др., [4, 9, 96, 103]). На фибробластах, изолированных из мышей, получавших или не получавших *SkQ* в течение всей жизни, было показано, что *SkQ1* предотвращает появление с возрастом  $\beta$ -гликозидазной активности и фосфорилирование гистона *H2AX*. На этой же модели удалось наблюдать возрастное увеличе-

ние спонтанного апоптоза и его стимуляцию добавленным пероксидом водорода, причем эти эффекты полностью снимались *SkQ1* (Спивак И. М., Михельсон В. М. и др., [4]). Существенно, что *SkQ1* не полностью прекращал апоптоз, а лишь предотвращал его трехкратное усиление у старых мышей. Данный результат хорошо согласуется с нашей схемой старения (см. выше).

В ряде случаев удалось наблюдать, как *SkQ* тормозит развитие прогерии. Это было показано на крысах *Oxys*, страдающих от постоянного окислительного стресса, где *SkQ1* не только предотвращал (и даже обращал) ранние катаракту и ретинопатию, но и препятствовал накоплению в тканях окисленных липидов и белков (Колосова Н. Г., Зиновкин Р. А. и др., [9]). На той же модели *SkQ1* предотвращал уменьшение с возрастом количества клеток тимуса и первичных фолликул селезенки, ответственных за образование соответственно *T*- и *B*-лимфоцитов, играющих ключевые роли в работе иммунной системы (опыты Л. А. Обуховой и сотр., [103]). При прогерии, вызванной облучением, *SkQ1* снимал такой эффект старения, как поседение; в опытах использовали черных мышей (А. Г. Рязанов, личное сообщение).

Чрезвычайно интересными оказались результаты, полученные на мутантных мышах, где прогерия вызывалась заменой 257-го аспартата на аланин в корректорском домене митохондриальной ДНК-полимеразы  $\gamma$ . Фермент с такой мутацией может синтезировать митохондриальную ДНК, но не в состоянии контролировать и исправлять свои ошибки. В результате, с возрастом резко увеличивается количество мутаций в митохондриальной ДНК, что сопровождается появлением множества признаков старения и резким сокращением продолжительности жизни [111]. Введение *SkQ1* с питьем вызвало увеличение продолжительности жизни и, что еще более важно, продлило период молодости: мыши с *SkQ* умирали без целого букета старческих болезней, которые наблюдались у погибающих мутантов, не получавших *SkQ1*: остеопороза (горбатости), облысения на щеках и на теле, оцепенения, снижения температуры тела, исчезновения эстральных циклов и т. д. [96]. Эффект *SkQ1* на смертность от инфекционных заболеваний в этих опытах не исследовали, так как мышей содержали в стерильных условиях (Кэннон Б. и др.).

Как показали дальнейшие опыты, введение животному *SkQ1* или *SkQR1* резко снижает неблагоприятное влияние последующей ишемии и реперфузии на ритм сердца, а также уменьшают зоны инфаркта миокарда и инсульта головного мозга. Оба

эти препарата предотвращали гибель крыс, у которых была удалена одна почка, а другую подвергли 20-минутной ишемии (группы В. И. Капелько и Д. Б. Зорова [6]). На  $p53^{-/-}$  мышцах *SkQ1* или неадресованный антиоксидант *N*-ацетилцистеин (*NAC*) тормозили развитие лимфом, снижали уровень АФК в селезенке и продлевали жизнь, причем *SkQ1* достаточно было вводить в количестве 5 нмоль/кг в день. Для такого эффекта требовалось 6 ммоль *NAC*/кг в день, то есть в 1,2 млн раз больше, чем *SkQ1* (группа Б. П. Копнина, [1]). Еще меньшие количества *SkQ1* оказались активны при борьбе с сердечной аритмией у крыс, с увеличением продолжительности жизни мышей: 0,05 и 0,5 нмоль (что соответствует 0,025 и 0,25 нг) на 1 кг веса животного в день [4, 6]. Эффективность столь малых количеств *SkQ* объясняется несколькими обстоятельствами:

1) *SkQ1* электрофоретически накапливается в цитозоле клеток примерно в 10-кратном избытке, по сравнению с концентрацией снаружи клетки. Это происходит под действием разности электрических потенциалов на внешней клеточной мембране ( $\Delta\psi$  около 60 мВ);

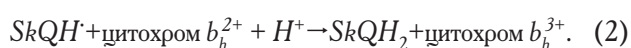
2) еще более значительное (тысячекратное) накопление имеет место в митохондриях ( $\Delta\psi$  порядка 180 мВ);

3) коэффициент распределения в системе липид/вода для *SkQ1* равен 13000 [5]. Поэтому концентрация *SkQ1* во внутреннем полумембранном слое внутренней мембраны митохондрий должна быть в  $10 \times 10^3 \times 1,3 \times 10^4 = 1,3 \times 10^8$  раз больше, чем во внеклеточном пространстве [5].

Что касается механизма антиоксидантного действия *SkQ*, то он может быть двояким. Во-первых, *SkQH<sub>2</sub>*, накапливаясь во внутреннем полумембранном слое митохондриальной мембраны, способен гасить радикалы оксидов полиненасыщенных жирных кислот ( $LO_2^\bullet$ ) фосфолипидов, находящихся в этом слое (прежде всего кардиолипина [5]). Тем самым,  $LO_2^\bullet$  превращается в пероксид жирной кислоты ( $LOOH$ ), и прерывается цепная реакция окислительного повреждения липидов митохондрий [5, 76, 90]:



Полученный *SkQH<sup>•</sup>* восстанавливается цитохромом  $b_h$  комплекса III дыхательной цепи вблизи внутренней поверхности мембраны с регенерацией исходного *SkQH<sub>2</sub>*:



Судьба остатка пероксида жирной кислоты ( $LOOH$ ) неясна. Скорее всего, он отщепляется от кардиолипина и переносится из внутреннего во внешний полумембранный слой в виде аниона пероксида жирной кислоты с последующим расщеплением при участии цитохрома с или особой глутатионпероксидазы, способной использовать пероксиды липидов в качестве субстратов (см. обзор [42]). При этом роль переносчиков могли бы играть либо минорные разобщающие белки (*UCP2*, *UCP3*, *UCP4* или *UCP5*) [42], либо все тот же *SkQ(H<sub>2</sub>)*. Как недавно было показано в нашей группе И. И. Севериной, Ю. Н. Антоненко, М. Ю. Высоких и сотр. [103], *SkQ* и его аналог, не содержащий пластохинона (*C<sub>12</sub>TRP*), могут служить переносчиками анионов жирных кислот в искусственных и митохондриальных мембранах. Эта дополнительная активность *SkQ* позволяет рассматривать его как разобщитель, адресованный в митохондрии. Замечательно, что *SkQ*, в отличие от классических протонофоров типа динитрофенола, должен действовать как «мягкий» разобщитель. Сбрасывая  $\Delta\psi$ , *SkQ* предотвращает свое собственное накопление в митохондриях и потому большой протонофорный эффект можно ожидать только при высоких значениях  $\Delta\psi$ . Именно такое «мягкое» разобщение является оптимальным механизмом, предотвращающим генерацию АФК митохондриями: небольшое снижение  $\Delta\psi$  резко тормозит образование АФК, но не препятствует синтезу АТФ [61]. (О продлении жизни дрозофил и мышей и предотвращении окисления биополимеров при старении малыми дозами разобщителя динитрофенола см. [11, 31].)

Подытоживая сказанное выше, мы можем заключить, что *SkQ* представляет собой наиболее активный из известных геропротекторов, снижающих смертность на ранних и средних этапах старения и предотвращающих появление большой группы старческих дефектов. Иными словами, *SkQ* способен продлевать молодость, препятствуя, как мы думаем, развитию процесса уменьшения с возрастом количества функционирующих клеток в органах и тканях.

## Литература

1. Агапова Л. С., Черняк Б. В., Домнина Л. В. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 3. *SkQ1* подавляет развитие опухолей из  $p53$ -дефицитных клеток // Биохимия. 2008. Т. 73. № 12. С. 1622–1640.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
3. Анисимов В. Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук. 2008. Т. 39. № 4. С. 52–76.

4. Анисимов В. Н., Бакеева Л. Е., Егорин П. А. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 5. SkQ1 увеличивает продолжительность жизни и предотвращает развитие признаков старения // Биохимия. 2008. Т. 73. № 12. С. 1655–1670.
5. Антоненко Ю. Н., Аветисян А. В., Бакеева Л. Е. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 1. Катионные производные пластохинона: синтез и исследование in vitro // Биохимия. 2008. Т. 73. № 12. С. 1589–1606.
6. Бакеева Л. Е., Барсков И. В., Егоров М. В. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 2. Терапия некоторых старческих патологий, опосредованных активными формами кислорода (сердечной аритмии, инфаркта миокарда, ишемии почки и инсульта головного мозга) // Биохимия. 2008. Т. 73. № 12. С. 1607–1621.
7. Левицкий Д. О., Скулачёв В. П. Действие проникающих синтетических ионов на дыхание митохондрий и субмитохондриальных частиц // Молекул. биол. 1972. Т. 6. С. 338–343.
8. Кнорре Д. А., Смирнова Е. К., Северин Ф. Ф. Естественные условия для запрограммированной смерти дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* // Биохимия. 2005. Т. 70. С. 323–326.
9. Нероев В. В., Архипова М. М., Бакеева Л. Е. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 4. Связанные с возрастом заболевания глаз. SkQ возвращает зрение слепым животным // Биохимия. 2008. Т. 73. № 12. С. 1641–1654.
10. Несис К. Н. Жестокая любовь кальмаров // В сб.: Русская наука: выстоять и возродиться. М.: Наука-физматлит, 1997. С. 358–365.
11. Падалко В. И. Разобшитель окислительного фосфорилирования продлевает жизнь дрозофил // Биохимия. 2005. Т. 70. № 9. С. 1193–1197.
12. Северин С. Е., Скулачёв В. П., Ягужинский Л. С. Возможная роль карнитина в транспорте жирных кислот через митохондриальную мембрану // Биохимия. 1970. Т. 35. С. 1250–1252.
13. Скулачёв В. П. Энергетика биологических мембран. М.: Наука, 1989.
14. Скулачёв В. П. Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной биологической системы: биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана // Биохимия. 1997. Т. 62. № 12. С. 1394–1399.
15. Скулачёв В. П. Старение как атавистическая программа, которую можно попытаться отменить // Вестн. РАН. 2005. Т. 75. № 9. С. 831–843.
16. Скулачёв В. П. Попытка биохимиков атаковать проблему старения: «мегапроект» по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы // Биохимия. 2007. Т. 72. № 12. С. 1700–1714.
17. Уманский С. Р. Генетическая программа клеточной гибели: гипотеза и некоторые приложения (трансформация, канцерогенез, старение) // Успехи соврем. биол. 1982. Т. 93. № 1. С. 139–148.
18. Al-Abdulwahab S. S. Effects of aging on muscle strength and functional ability of healthy Saudi Arabian males // Ann. Saudi Med. 1999. Vol. 19. P. 211–215.
19. Andziak B., O'Connor T. P., Buffenstein R. Antioxidants do not explain the disparate longevity between mice and the longest-living rodent, the naked mole-rat // Mech. Aging Dev. 2005. Vol. 126. P. 1206–1212.
20. 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.
21. Antonenko Yu. N., Roginsky V. A., Pashkovskaya A. A. et al. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidant SkQ in aqueous and lipid membrane environments // J. membr. Biol. 2008. Vol. 222. P. 141–149.
22. Barja G. Mitochondrial free radical production and aging in mammals and birds // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998. Vol. 854. P. 224–238.
23. Barja G., Herrero A. Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals // FASEB J. 2001. Vol. 15. P. 1589–1591.
24. Berry A., Greco A., Giorgio M. et al. Deletion of the lifespan determinant p66(Shc) improves performance in a spatial memory task, decreases levels of oxidative stress markers in the hippocampus and increases levels of the neurotrophin BDNF in adult mice // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. P. 200–208.
25. Bitterman K. J., Medvedik O., Sinclair D. A. Longevity regulation in *Saccharomyces cerevisiae*: linking metabolism, genome stability, and heterochromatin // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2003. Vol. 67. P. 376–399.
26. Brookes P. S. Mitochondrial production of oxidants and their role in the regulation of cellular processes // In: Handbook Neurochem. Mol. Neurobiol. Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 2006. P. 3–21.
27. Brunet-Rossini A. K., Austad S. N. Aging studies on bats: a review // Biogerontology. 2005. Vol. 5. P. 211–222.
28. Buffenstein R. The naked mole-rat: a new long-living model for human aging research // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2005. Vol. 60. P. 1369–1377.
29. Bulteau A. L., Szweida L. I., Friguet B. Mitochondrial protein oxidation and degradation in response to oxidative stress and aging // Exp. Geront. 2006. Vol. 41. P. 653–657.
30. Burns R. J., Smith R. A., Murphy M. P. Synthesis and characterization of thiobutyltriphenylphosphonium bromide, a novel thiol reagent targeted to the mitochondrial matrix // Arch. Biochem. Biophys. 1995. Vol. 322. P. 60–68.
31. Caldeira da Silva C. C., Cerqueira F. M., Barbosa L. F. et al. Mild mitochondrial uncoupling in mice affects energy metabolism, redox balance and longevity // Aging Cell. 2008. Vol. 7. P. 552–560.
32. Corbucci G. G., Marchi A. Melatonin in cardiac ischemia/reperfusion-induced mitochondrial adaptive changes // Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. 2007. Vol. 7. P. 163–169.
33. Darwin C. The descent of man. London: John Murray, 1871.
34. Decker T., Oelsner M., Kreitman R. J. et al. Induction of caspase-dependent programmed cell death in B-cell chronic lymphocytic leukemia by anti-CD22 immunotoxins // Blood. 2004. Vol. 103. P. 2718–2726.
35. Doughan A. K., Dikalov S. I. Mitochondrial redox cycling of mitoquinone leads to superoxide production and cellular apoptosis // Antioxid. Redox Signal. 2007. Vol. 9. P. 1825–1836.
36. Dawkins R. The selfish gene. Oxford: Oxford Univ. Publ., 1976.
37. Droge W., Schipper H. M. Oxidative stress and aberrant signaling in aging and cognitive decline // Aging Cell. 2007. Vol. 6. P. 361–370.
38. Dufour E., Boulay J., Rincheval V., Sainsard-Chanet A. A causal link between respiration and senescence in *Podospora anserina* // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. P. 4138–4143.
39. Eisenberg T., Buttner S., Kroemer G., Madeo F. The mitochondrial pathway in yeast apoptosis // Apoptosis. 2007. Vol. 12. P. 1011–1023.
40. Fahrenkrog B., Sauder U., Aebi U. The *S. cerevisiae* HtrA-like protein Nma111p is a nuclear serine protease that mediates yeast apoptosis // J. cell Sci. 2004. Vol. 117. P. 115–126.
41. Fenton M. J., Golenbock D. T. LPS-binding proteins and receptors // J. Leukoc. Biol. 1998. Vol. 64. P. 25–32.
42. Goglia F., Skulachev V. P. A function for novel uncoupling proteins: antioxidant defense of mitochondrial matrix by translocating fatty acid peroxides from the inner to the outer membrane leaflet // FASEB J. 2003. Vol. 17. P. 1585–1591.
43. Goldsmith T. C. The Evolution of Aging. iUniverse, New York, Lincoln, Shanghai, 2003.

44. Goldsmith T. C. Aging, evolvability, and the individual benefit requirement; medical implications of aging theory controversies // *J. Theor. Biol.* 2008. Vol. 252. P. 764–768.
45. Green D. E. The electromechanochemical model for energy coupling in mitochondria // *Biochim. Biophys. Acta.* 1974. Vol. 346. P. 27–78.
46. Harper J. M., Salmon A. B., Leiser S. F. et al. Skin-derived fibroblasts from long-lived species are resistant to some, but not all, lethal stresses and to the mitochondrial inhibitor rotenone // *Aging Cell.* 2007. Vol. 6. P. 1–13.
47. Holley C. L., Olson M. R., Colon-Ramos D. A., Kornbluth S. Reaper eliminates IAP proteins through stimulated IAP degradation and generalized translational inhibition // *Nat. Cell Biol.* 2002. Vol. 4. P. 439–444.
48. Holmes D. J., Fluckiger R., Austad S. N. Comparative biology of aging in birds: an update // *Exp. Geront.* 2001. Vol. 36. P. 869–883.
49. Humphries K. M., Szweda P. A., Szweda L. I. Aging: a shift from redox regulation to oxidative damage // *Free Radic. Res.* 2006. Vol. 40. P. 1239–1243.
50. Iglesias-Serret D., Pique M., Gil J. et al. Transcriptional and translational control of Mcl-1 during apoptosis // *Arch. Biochem. Biophys.* 2003. Vol. 417. P. 141–152.
51. James A. M., Cocheme H. M., Smith R. A., Murphy M. P. Interactions of mitochondria-targeted and untargeted ubiquinones with the mitochondrial respiratory chain and reactive oxygen species. Implications for the use of exogenous ubiquinones as therapies and experimental tools // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 21295–21312.
52. Jauslin M. L., Meier T., Smith R. A., Murphy M. P. Mitochondria-targeted antioxidants protect Friedreich Ataxia fibroblasts from endogenous oxidative stress more effectively than untargeted antioxidants // *FASEB J.* 2003. Vol. 17. P. 1972–1974.
53. Jenkins C. E., Swiatonowski A., Issekutz A. C., Lin T. J. *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A induces human mast cell apoptosis by a caspase-8 and -3-dependent mechanism // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 37201–37207.
54. Jezek P., Hlavata L. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005. Vol. 37. P. 2478–2503.
55. Karasek M. Does melatonin play a role in aging processes? // *J. Physiol. Pharmacol.* 2007. Vol. 58, Suppl. 6. P. 105–113.
56. Kelso G. F., Porteous C. M., Coulter C. V. et al. Selective targeting of a redox-active ubiquinone to mitochondria within cells: antioxidant and antiapoptotic properties // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 4588–4596.
57. Kelso G. F., Porteous C. M., Hughes G. et al. Prevention of mitochondrial oxidative damage using targeted antioxidants // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 959. P. 263–274.
58. Kerr J. F., Wyllie A. H., Currie A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // *Brit. J. Cancer.* 1972. Vol. 26. P. 239–257.
59. Kirkwood T. B., Cremer T. Cytogerontology since 1881: a reappraisal of August Weismann and a review of modern progress // *Hum. Genet.* 1982. Vol. 60. P. 101–121.
60. Klosterhalfen B., Bhardwaj R. S. Septic shock // *Gen. Pharmacol.* 1998. Vol. 31. P. 25–32.
61. Korshunov S. S., Skulachev V. P., Starkov A. A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 416. P. 15–18.
62. Kruk J., Jemiola-Rzeminska M., Strzalka K. Plastoquinol and alpha-tocopherol quinol are more active than ubiquinol and alpha-tocopherol in inhibition of lipid peroxidation // *Chem. Phys. Lipids.* 1997. Vol. 87. P. 73–80.
63. Ku H. H., Brunk U. T., Sohal R. S. Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species // *Free Radic. Biol. Med.* 1993. Vol. 15. P. 621–627.
64. Labinsky N., Csiszar A., Orosz Z. et al. Comparison of endothelial function, O<sup>2•-</sup> and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production, and vascular oxidative stress resistance between the longest-living rodent, the naked mole rat, and mice // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291. P. H2698–H2704.
65. Lakowski B., Hekimi S. Determination of life-span in *Caenorhabditis elegans* by four clock genes // *Science.* 1996. Vol. 272. P. 1010–1013.
66. Lambert A. J., Boysen H. M., Buckingham J. A. et al. Low rates of hydrogen peroxide production by isolated heart mitochondria associate with long maximum lifespan in vertebrate homeotherms // *Aging Cell.* 2007. Vol. 6. P. 607–618.
67. Larsson L., Grimby G., Karlsson J. Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology // *J. Appl. Physiol.* 1979. Vol. 46. P. 451–456.
68. Levitsky D. O., Skulachev V. P. Carnitine: the carrier transporting fatty acyl into mitochondria by means of electrochemical gradient of H<sup>+</sup> // *Biochim. Biophys. Acta.* 1972. Vol. 275. P. 33–50.
69. Lewis K. Programmed death in bacteria // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2000. Vol. 64. P. 503–514.
70. Lexell J., Taylor C. C., Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men // *J. Neurol. Sci.* 1988. Vol. 84. P. 275–294.
71. Liberman E. A., Topali V. P., Tsofin L. M. et al. Mechanism of coupling of oxidative phosphorylation and the membrane potential of mitochondria // *Nature.* 1969. Vol. 222. P. 1076–1078.
72. Liu X., Jiang N., Hughes B. et al. Evolutionary conservation of the clk-1-dependent mechanism of longevity: loss of mclk1 increases cellular fitness and lifespan in mice // *Genes Dev.* 2006. Vol. 19. P. 2424–2434.
73. Longo V. D., Mitteldorf J., Skulachev V. P. Programmed and altruistic aging // *Nat. Rev. Genet.* 2005. Vol. 6. P. 866–872.
74. Lopez A., Garcia J. A., Escames G. et al. Melatonin protects the mitochondria from oxidative damage reducing oxygen consumption, membrane potential, and superoxide anion production // *J. Pineal Res.* 2008 (accepted Nov. 18).
75. Lu T., Finkel T. Free radicals and senescence // *Exp. Cell Res.* 2008. Vol. 314. P. 1918–1922.
76. Maroz A., Anderson R. F., Smith R. A., Murphy M. P. Reactivity of ubiquinone and ubiquinol with superoxide and the hydroperoxyl radical: implications for in vivo antioxidant activity // *Free Radic. Biol. Med.* 2009. Vol. 46. P. 105–109.
77. 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.
78. Murphy M. P., Smith R. A. Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007. Vol. 47. P. 629–656.
79. 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.
80. O'Malley Y., Fink B. D., Ross N. C. et al. Reactive oxygen and targeted antioxidant administration in endothelial cell mitochondria // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. P. 39766–39775.
81. Orrenius S., Gogvadze V., Zhivotovsky B. Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007. Vol. 47. P. 143–183.
82. Orsini F., Moroni M., Contursi C. et al. Regulatory effects of the mitochondrial energetic status on mitochondrial p66Shc // *Biol. Chem.* 2006. Vol. 387. P. 1405–1410.
83. Ott M., Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death // *Apoptosis.* 2007. Vol. 12. P. 913–922.
84. Pierpaoli W., Bulian D. The pineal aging and death program: life prolongation in pre-aging pinealectomized mice // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005. Vol. 1057. P. 133–144.
85. Plotnikov E. Y., Vasileva A. K., Arkhangelskaya A. A. et al. Interrelations of mitochondrial fragmentation and cell death under ischemia/reoxygenation and UV-irradiation: Protective effects of SkQ1, lithium ions and insulin // *FEBS Lett.* 2008. Vol. 582. P. 3117–3124.

86. Pozniakovskiy A. I., Knorre D. A., Markova O. V. et al. Role of mitochondria in the pheromone- and amiodarone-induced programmed death of yeast // *J. Cell Biol.* 2005. Vol. 168. P. 257–269.
87. Rockenfeller P., Madeo F. Apoptotic death of ageing yeast // *Exp. Geront.* 2008. Vol. 43. P. 876–881.
88. Rokitskaya T. I., Klishin S. S., Severina I. I. et al. Kinetic analysis of permeation of mitochondria-targeted antioxidants across bilayer lipid membranes // *J. membr. Biol.* 2008. Vol. 224. P. 9–19.
89. Roginsky V., Barsukova T., Loshadkin D., Pliss E. Substituted p-hydroquinones as inhibitors of lipid peroxidation // *Chem. Phys. Lipids.* 2003. Vol. 125. P. 49–58.
90. Roginsky V. A., Tashlitsky V. N., Skulachev V. P. Chain-breaking antioxidant activity of reduced form of mitochondria-targeted quinones // *Free Radic. Biol. Med.* 2009 (submitted).
91. Salmon A. B., Sadighi Akha A. A., Buffenstein R., Miller R. A. Fibroblasts from naked mole-rats are resistant to multiple forms of cell injury, but sensitive to peroxide, ultraviolet light, and endoplasmic reticulum stress // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2008. Vol. 63. P. 232–241.
92. Saretzki G., Murphy M. P., Von Zglinicki T. MitoQ counteracts telomere shortening and elongates lifespan of fibroblasts under mild oxidative stress // *Aging Cell.* 2003. Vol. 2. P. 141–143.
93. Scheckhuber C. Q., Erjavec N., Tinazli A. et al. Reducing mitochondrial fission results in increased life span and fitness of two fungal ageing models // *Nat. Cell Biol.* 2007. Vol. 9. P. 99–105.
94. Severin F. F., Hyman A. A. Pheromone induces programmed cell death in *S. cerevisiae* // *Curr. Biol.* 2002. Vol. 12. P. R233–235.
95. Severin F. F., Meer M. V., Smirnova E. A. et al. Natural causes of programmed death of yeast *Saccharomyces cerevisiae* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. Vol. 1783. P. 1350–1353.
96. Shabalina I. G. et al. Mitochondria-targeted antioxidant SKQ1 as a tool to prevent progeria in mutator mice (in preparation).
97. Skulachev V. P. Fatty acid circuit as a physiological mechanism of uncoupling of oxidative phosphorylation // *FEBS Lett.* 1991. Vol. 294. P. 158–162.
98. Skulachev V. P. Why are mitochondria involved in apoptosis? Permeability transition pores and apoptosis as selective mechanisms to eliminate superoxide-producing mitochondria and cell // *FEBS Lett.* 1996. Vol. 397. P. 7–10.
99. Skulachev V. P. Uncoupling: new approaches to an old problem of bioenergetics // *Biochim. Biophys. Acta.* 1998. Vol. 1363. P. 100–124.
100. Skulachev V. P. Programmed death in yeast as adaptation? // *FEBS Lett.* 2002. Vol. 528. P. 23–26.
101. Skulachev V. P. Programmed death phenomena: from organelle to organism // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 959. P. 214–237.
102. Skulachev V. P. Aging and the programmed death phenomena // In: *Topics in Current Genetics*. Vol. 3 (T. Nystrom and H. D. Osiewacz, Eds.) Model systems in aging. Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 2003. P. 191–238.
103. Skulachev V. P., Anisimov V. N., Antonenko Yu. N. et al. An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009 (accepted).
104. Skulachev V. P., Longo V. D. Aging as a mitochondria-mediated atavistic program: can aging be switched off? // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005. Vol. 1057. P. 145–164.
105. Slemmer J. E., Shacka J. J., Sweeney M. I., Weber J. T. Antioxidants and free radical scavengers for the treatment of stroke, traumatic brain injury and aging // *Curr. Med. Chem.* 2008. Vol. 15. P. 404–414.
106. Smith R. A., Porteous C. M., Coulter C. V., Murphy M. P. Targeting of an antioxidant to mitochondria // *Europ. J. Biochem.* 1999. Vol. 263. P. 709–716.
107. Stadtman E. R. Protein oxidation and aging // *Free Radic. Res.* 2006. Vol. 40. P. 1250–1258.
108. Starkov A. A., Fiskum G. Regulation of brain mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production by membrane potential and NAD(P)H redox state // *J. Neurochem.* 2003. Vol. 86. P. 1101–1107.
109. Terada L. S. Specificity in reactive oxidant signaling: think globally, act locally // *J. Cell Biol.* 2006. Vol. 174. P. 615–623.
110. Thompson C. R., Kay R. R. Cell-fate choice in *Dictyostelium*: intrinsic biases modulate sensitivity to DIF signaling // *Dev. Biol.* 2000. Vol. 227. P. 56–64.
111. Trifunovic A., Wreeenberg A., Falkenberg M. et al. Premature aging in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase // *Nature.* 2004. Vol. 429. P. 417–423.
112. Turker M. S., Cummings D. J. *Podospora anserina* does not senesce when serially passaged in liquid culture // *J. Bact.* 1987. Vol. 169. P. 454–460.
113. Votyakova T. V., Reynolds I. J.  $\Delta\psi_m$ -Dependent and independent production of reactive oxygen species by rat brain mitochondria // *J. Neurochem.* 2001. Vol. 79. P. 266–277.
114. Weismann A. *Essays upon heredity and kindred biological problems.* Oxford: Claderon Press, 1889.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 37–48

F. F. Severin, V. P. Skulachev

#### PROGRAMMED CELL DEATH AS A TARGET TO INTERRUPT THE AGING PROGRAM

A. N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow State University, 1 Vorobyevy gory, str. 40, Moscow 119991, Russia; e-mail: skulach@belozersky.msu.ru

There are two opposite points of view on aging of organisms. The canonic concept assumes that aging is a stochastic process consisting in age-dependent accumulation of occasional injuries in living systems. However, many pieces of evidence are recently obtained in favor of the alternative scheme suggesting that aging is genetically programmed being the final step of ontogenesis. The latter concept predicts that (i) non-aging species should exist who has lost the aging program and (ii) the program in question can experimentally be interrupted by manipulating with corresponding genes or by low molecules operating as inhibitors of execution of aging program. In this paper, we summarize observations which are consistent with two above predictions. In both cases, interruption of the aging program is based upon inhibition of programmed cell death (apoptosis) mediated by mitochondrial reactive oxygen species (ROS). It is stated that the main difference between young and old multicellular organisms consists in the cellularity, i. e. in number of functional cells in organs or tissues rather than in quality of these cells. The cellularity decreases due to domination of apoptosis over proliferation in aging organisms. This means that apoptosis appears to be the basis for aging program. A pharmacological approach to switch off the aging program is considered, which is used mitochondria-targeted antioxidants and uncouplers. Such compounds prevent mitochondrial oxidative stress increasing with age and stimulating the age-dependent apoptosis.

**Key words:** apoptosis, aging, mitochondria-targeted antioxidants

Г. Л. Сафарова

## ДЕМОГРАФИЯ СТАРЕНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Санкт-Петербургский экономико-математический институт РАН, 191187 Санкт-Петербург, ул. Чайковского, 1;  
e-mail: safarova@emi.nw.ru

**Работа посвящена рассмотрению основных направлений исследований в области демографии старения и смежных областях в России и мире.**

**Ключевые слова:** *возрастная структура населения, старение населения, индивидуальное старение, показатели старения, демографический прогноз, последствия старения, демографическая политика*

Происходящие уже не одно десятилетие изменения возрастной структуры населения — сокращение доли детей в общей численности населения и рост доли пожилых людей — оказывают все возрастающее влияние не только на демографическую динамику, но и на социально-экономическое развитие. XX век был веком роста населения, XXI может стать веком старения населения. По данным ООН [83], ожидается, что к 2050 г. население мира возрастет на 2,5 млрд человек, при этом число лиц в возрасте 60 лет и старше возрастет на 1 млрд человек. Старение населения — процесс глобальный и закономерный. Глобальный в том смысле, что он имеет место во всех странах, хотя интенсивность его развития разна. Закономерный, поскольку обусловлен влиянием особенностей динамики рождаемости, смертности и миграции населения и представляет собой одну из закономерных составляющих процесса демографического перехода, по которому в разные периоды и с разной скоростью следуют все страны и регионы земного шара. Старение населения — процесс, не имеющий аналогов в истории человечества.

Работа посвящена краткому рассмотрению основных направлений трансформации возрастной структуры населения России и мира (преимущественно экономически развитых стран), проявляющейся, в частности, в старении населения, и ее последствий для общества.

Почти полвека назад французский исследователь J. Dajis прозорливо заметил: «Если демографические явления оказывают определяющее влияние на судьбы народов, то особенного внимания заслуживает среди них одно — в силу глубокого отзвука, который оно имеет. Речь идет о старении населения». A. J. Vaupel

[89] высказал следующую мысль, имеющую большое значение для формирования в мировом масштабе программы демографических исследований: «... население большинства стран мира становятся старше. Этот сдвиг создает новую демографию — демографию низкой рождаемости и долгой жизни».

О масштабах старения населения Европы дают представление *рис. 1, 2*. На *рис. 1* представлена динамика удельного веса укрупненных возрастных групп (0–14 лет, 15–59 лет, 60 лет и старше) в общей численности населения Европы в 1950–2005 гг., свидетельствующая о значительном сокращении доли детей и росте удельного веса пожилых. Так, если в 1950 г. доля детей в населении Европы составляла 26,2 %, то к 2005 г. она сократилась до 15,9 %, тогда как доля пожилого населения (60 лет и старше, 60+) за этот период увеличилась с 12,1 до 20,6 %. Еще более наглядно старение населения Европы демонстрируют возрастные пирамиды населения для 1950 и 2005 г. (см. *рис. 2*). *Рис. 1, 2* построены по данным [93]. Для России вопросы старения также весьма актуальны, что вытекает из характера динамики основных возрастных групп населения, представленной на *рис. 3*. За период от первой послевоенной переписи населения (1959 г.) доля пожилых в России возросла почти вдвое и составила в 2006 г. 17,0 %.

Процесс старения, затрагивающий индивидуумов, семьи и население в целом, имеет свои детерминанты, взаимодействует с основными демографическими процессами (рождаемостью, смертностью и миграцией) и оказывает влияние практически на все стороны жизни общества. Схематически детерминанты и последствия старения населения представлены на *рис. 4* [65]. Основываясь на этой схеме, рассмотрим основные направления исследований в области старения населения. В настоящей работе представляется возможным лишь очень кратко их обозначить; преимущественно, это те вопросы, которые присутствуют на региональных и мировых демографических форумах.

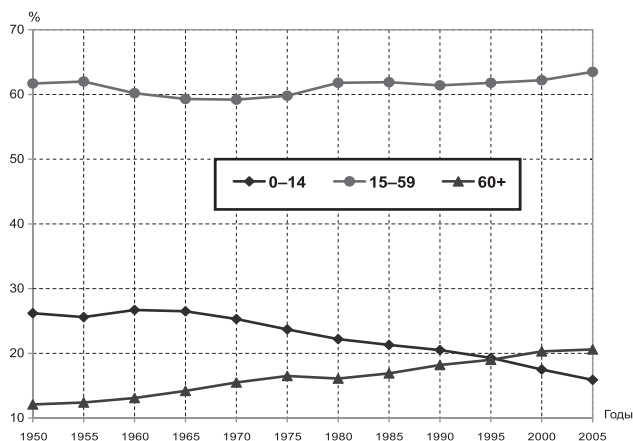


Рис. 1. Изменение доли укрупненных возрастных групп в общей численности населения, %. Европа, 1950–2005 гг.

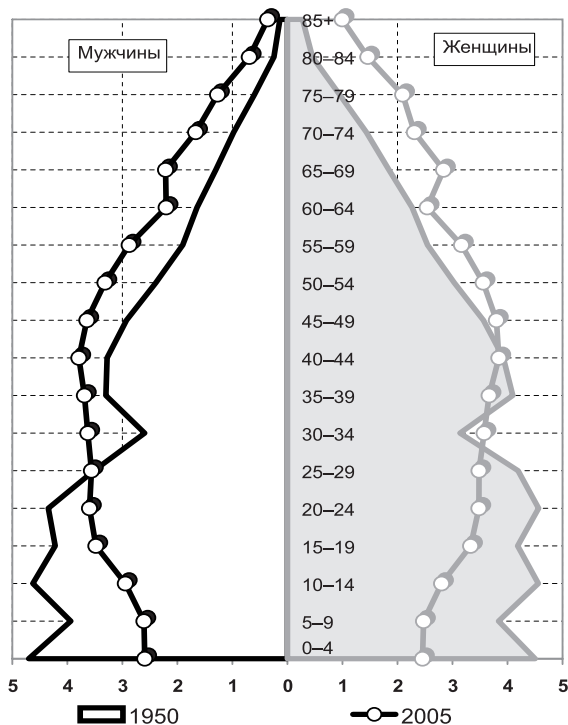


Рис. 2. Возрастные пирамиды. Европа, 1950 и 2005 гг.

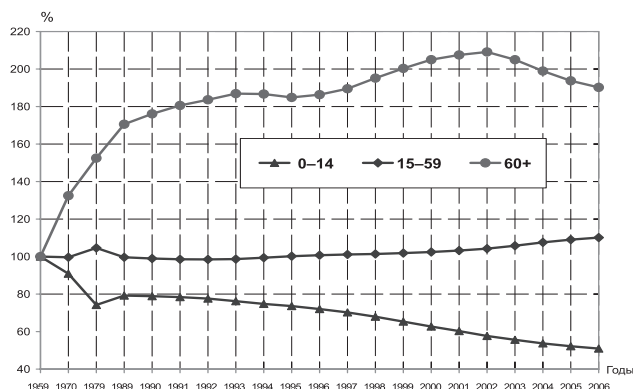


Рис. 3. Изменение удельного веса укрупненных возрастных групп в общей численности населения (относительно 1959 г.), %. Россия, 1959–2006 гг.

Необходимо напомнить, что в России людьми трудоспособного возраста считаются мужчины от 16 до 59 и женщины от 16 до 54 лет. Людей старше предельного трудоспособного возраста относят к категории пожилых, а моложе — к группе детей. В соответствии с международной классификацией, к лицам трудоспособного возраста относят мужчин и женщин 15–59 лет (или 15–64 года), а к группе пожилых — лиц 60 (или 65) лет и старше, соответственно (для краткости обозначается 60+ или 65+).

Что касается степени старения общества, то демографы ООН придерживаются следующей классификации: *молодым* считается население, в котором лиц в возрасте 65 лет и старше (65+) менее 4 %; *зрелым* — общество, где таких людей от 4 до 7 %; если же их доля превышает 7 %, то население считается *старым* (см., напр., [42]). Отметим, что население России и всех экономически развитых стран мира давно можно отнести к разряду демографически «старых».

Прежде, чем приступить к изложению, сделаем замечание методологического характера. При рассмотрении вопросов, касающихся населения, демографы принимают во внимание, как это кратко сформулировал А. Голини [65]:

- три уровня анализа — микроуровень (индивидуумы), мезоуровень (семьи) и макроуровень (население);
- три этапа рассмотрения демографического процесса — демографические, экономические, социальные, культурные и другие *причины*, порождающие данный процесс, *демографический процесс как таковой*, демографические, экономические, геополитические, культурные и другие *последствия*, рассматриваемые на национальном и международном уровнях;
- три временных уровня — краткосрочный (5–10 лет), среднесрочный (10–30 лет), долгосрочный (30 лет и более);
- разные территориальные уровни — от крупных регионов до малых (microcosms), от сельских зон до городских и мегаполисов.

В связи с этим, предполагается, что направления исследований, о которых пойдет речь ниже (выделены в тексте полужирным курсивом), включают перечисленные измерения.

Отметим, что в работе не рассматриваются отдельно математические методы и модели, относящиеся к исследованию старения населения (кроме измерения процесса старения), поскольку большинство из них является частью математического аппарата демографических исследований в целом.

Представленные ниже темы исследований достаточно условно можно разбить на три крупных блока:

- детерминанты и движущие силы старения;
- вопросы собственно старения населения — старение населения мира, его регионов, отдельных стран, сравнительный анализ, измерение старения, будущие тенденции старения и др.;
- последствия старения и политика в области старения.

### Детерминанты и движущие силы старения

Прежде всего, следует остановиться на *общих вопросах демографии старения*. Современная демография придерживается той точки зрения, что объяснения динамики соотношений между разными возрастными группами можно найти только в хронологии и формах демографического перехода [12, 41, 51]. В русскоязычной литературе среди крайне малого числа работ, касающихся роли возрастной структуры в воспроизводстве населения и анализирующих ее изменение в ходе демографического перехода, следует особо выделить опубликованную более тридцати лет назад монографию С. И. Пирожкова [24]. Демографический переход в России подробнейшим образом исследован в фундаментальной монографии [10].

Работы [25, 27, 29, 32, 33, 81] вносят вклад в выработку целостного представления о роли возрастной структуры в воспроизводстве населения. В них исследуются закономерности изменения возрастной структуры и ее вклада в воспроизводство населения в процессе демографического перехода, обосновывается, что, наряду с рождаемостью, смертностью и миграцией, возрастная структура является существенным фактором демографического развития, играющим инерционную и стабилизирующую роль в процессе воспроизводства населения. Это означает, что даже благоприятные изменения демографической ситуации, которые могут быть достигнуты благодаря эффективным мерам демографической и социальной политики, не смогут кардинально изменить динамику численности и возрастной структуры из-за «стареющих» исходных возрастных структур. Но, с другой стороны, для современных населений именно структурный фактор вносит основной вклад в коэффициент естественного прироста и препятствует быстрому старению населения, порождаяему снижению рождаемости.

Установлен ряд закономерностей изменения структурных характеристик населения и показателей вклада возрастной структуры в воспроизводство населения в процессе демографического пере-



Рис. 4. Старение населения: детерминанты и последствия

хода. Так, в процессе перехода от высоких уровней рождаемости и смертности к низким влияние структурного фактора усиливается, что проявляется в возрастании вклада структурной компоненты в коэффициент естественного прироста населения.

Важную часть исследований составляют работы, посвященные взаимному влиянию возрастной структуры (а следовательно, и старения населения) и основных демографических процессов (рождаемости, смертности и миграции), факторам старения населения [24, 41, 51].

Поскольку естественный прирост населения многих стран составляет или близок к нулевой отметке, демографический рост не может быть обеспечен иным способом, как с помощью положительного миграционного баланса, то есть миграционного притока, что делает весьма актуальной тему *миграция и старение* (см., напр., [41]).

Иммиграция может двояко повлиять на процесс омоложения населения демографически старых стран. С одной стороны, возрастная структура мигрантов, как правило, гораздо моложе, чем возрастная структура страны в целом. Следовательно, иммиграция в данном случае может омолодить население страны прибытия и ослабить напряженность во взаимоотношениях между экономически активным и экономически неактивным (старше 60 или 65 лет) насе-

лением. С другой стороны, уровень рождаемости у прибывающих из других стран, в частности из стран третьего мира, гораздо более высокий, чем у населения стран, куда они прибывают. Следовательно, в течение не слишком длительного периода времени можно ожидать как увеличения рождаемости, так и естественного прироста населения в странах прибытия иммигрантов. Правда, в конечном итоге, происходит сближение показателей воспроизводства мигрирующего и постоянного населения.

По мнению многих исследователей, иммиграция не может являться решением проблемы старения населения в долгосрочной перспективе. Согласно мнению М. Лорио, «невозможно рассчитывать на то, что Европа сможет принять и “переварить” в течение короткого исторического периода времени (50 лет) население, по величине, примерно в три раза превышающее ее собственное. Ведь иммигранты и их будущие дети составили бы в этом случае три четверти европейского населения. Такой сценарий с политической точки зрения абсолютно нереален» (Le Vif l'Express, 2000).

Взаимодействие миграции и старения имеет и совсем иную грань — в средиземноморских регионах существует феномен иммиграции пожилых людей (retirement migration), то есть имеется поток пожилых людей (преимущественно из северных регионов Европы), переезжающих в более благоприятные климатические (а нередко и экономические) условия. Этот феномен требует пристального внимания.

В фокусе внимания демографов неизменно находятся темы *здоровье/смертность/ продолжительность жизни и старение*.

В рамках этих исследований изучается, в частности, дожитие в старших возрастах. Были получены результаты, свидетельствующие о значительном росте выживаемости в старших возрастных группах [4, 38, 68, 70, 71]. В экономически развитых странах давно происходит снижение смертности. Так, если в Западной Европе в 1800 г. менее 25 % мужчин доживали до 60 лет, то в наши дни — более 90 % [88]. При этом положение со смертностью в старших возрастах в развитых странах особенно улучшилось в последние десятилетия. Так, если в начале 70-х гг. XX в. во Франции вероятность умереть в возрасте от 80 до 89 лет для женщин составляла 72 %, то к середине 90-х она сократилась до 56 %. Снижение смертности затронуло и более старшие возрастные группы: ожидаемая продолжительность жизни в возрасте 100 лет возросла с 1,5 года в 50-х гг. до 2,2 года в 90-х [53].

В русле этой проблематики анализируются заболевания, связанные со старением, здоровье

пожилых, связь с социально-экономическими показателями. Многочисленные последствия будет иметь увеличение в структуре заболеваемости доли хронических неинфекционных болезней (в том числе онкологических заболеваний) [16].

Одним из чрезвычайно важных и широких направлений исследований в области старения является изучение *индивидуального старения* и продолжительности жизни [1–3, 8, 9, 14, 19, 43–45, 47, 52, 62, 68, 84, 89, 90]. Рост числа пожилых людей привлекает все большее внимание к вопросу о детерминантах долгожительства. Не уменьшается интерес, проявляемый к верхней границе человеческой жизни. В самом начале 50-х гг. известный французский демограф Ж. Буржуа-Пиша рассчитал «биологически предельную таблицу смертности», где приводится ожидаемая продолжительность жизни при рождении, которая может быть достигнута, если в мире будут устранены, благодаря достижениям медицины, все экзогенные причины смерти. Вычисленная им максимальная ожидаемая продолжительность жизни при рождении составляла 76 лет для мужчин и 78 лет для женщин. Очевидно, что реальность превзошла фантазии, и в ряде развитых стран ожидаемая продолжительность жизни для женщин уже перешагнула 80-летний рубеж. Однако вопрос о границах продолжительности жизни все еще открыт [89, 90]. В свою очередь, интерес к проблеме долгожительства требует анализа возрастных кривых смертности. Значительное количество работ посвящено исследованию траекторий возрастных коэффициентов смертности в старших возрастах [70, 71].

### Демографические аспекты старения населения

Особенности демографического перехода обуславливают особенности развития процесса старения в разных странах и регионах — старение населения начиналось в разные годы и проходит с разной скоростью. Многочисленные исследования посвящены развитию процесса старения в разных странах и регионах мира (*национальное и региональное измерения старения населения*) [12, 21, 26, 28, 30–33, 35, 37, 42, 72]. Отметим особо публикации ООН обзорно-справочного типа [91, 92].

В связи с развитием глобализационных процессов большую актуальность представляют *сравнительные исследования*, позволяющие соотнести изменения возрастной структуры стран, представляющих разные регионы мира и разные типы экономики. В частности, ряд работ посвящен сравнительному анализу процесса старения населения в России

и ряде европейских стран, представляющих бывшие республики СССР, страны Восточной Европы с переходной экономикой и экономически развитые страны (см., напр., [26, 28, 30, 55, 63, 64]).

Расчеты ряда показателей старения для населения России и ряда экономически развитых европейских стран за достаточно продолжительный период свидетельствуют об отсутствии принципиальных различий в динамике структурных показателей старения для этих населений [28, 35, 42].

Представляется важным *анализ возрастной структуры пожилого населения*, поскольку она не является неизменной. Интерес к этому вопросу обусловлен старением самого пожилого населения. Так, среди лиц в возрасте 60+ наиболее быстро растущей его частью являются долгожители (*oldest-old*, лица в возрасте 80+). В настоящее время в мире на каждые 8 пожилых людей приходится один долгожитель, а к 2050 г. это соотношение может возрасти до двух долгожителей (80+) на 10 пожилых (60+) [92].

О каком бы процессе ни шла речь, неизбежен вопрос о его измерении. Старение населения не является исключением. Система показателей старения пополняется, более того — возникают *новые подходы к измерению старения населения*. Напомним, что традиционными мерами старения, отражающими разные стороны этого процесса, являются, в частности, доля лиц в возрасте 60+ (или 65+) лет в общей численности населения; индекс старения, то есть число детей на 100 пожилых; демографическая нагрузка за счет пожилых (число пожилых на 100 лиц трудоспособного возраста); коэффициент поддержки родителей, то есть число лиц в возрасте 85+ на 100 лиц в возрасте 50–64 года, а также показатели, связанные с возрастом, — медианный возраст, ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) в старших возрастах и др. (подробнее см. [42, 88]).

Напомним, что медианный возраст, по определению, делит население на две равные части: одну — моложе медианного возраста, другую — старше, поэтому по мере увеличения доли пожилых людей в населении медианный возраст увеличивается. Значения некоторых из этих показателей для мира в целом, крупных регионов и отдельных стран можно найти, например, в [59, 72, 91, 92].

Для более полной характеристики процесса старения вводятся новые показатели. Так, французский демограф А. Parant [80] предложил показатель, который выражает старение в некотором возрасте за определенный период времени в годах.

Недавно получил активное развитие подход к оценке старения, основанный на концепции *пер-*

*спективного возраста*. Дело в том, что 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 [87]). Ниже представлена схема расчета перспективного возраста для некоторого года  $T$  ( $T$  — год, для которого производится расчет, — называется «index year»):

Ретроспективный возраст	Продолжительность предстоящей жизни (Remaining life expectancy) $RLE$		$RLE$	Перспективный возраст
$a$	$RLE^{index\ a}$	=	$RLE^{standard\ A}$	$A$
Используется таблица смертности для года $T$			Используется таблица смертности для стандартного года	

Так, пусть в качестве «index year»  $T$  выбран, например, 2000 г., а в качестве стандартного — 1950 г. Пусть человек в возрасте  $a$  (например, 50 лет) в году  $T$  (2000) имеет в соответствии с таблицей смертности этого года ОПЖ, равную 30 годам (то есть  $RLE^{index\ a}=30$  лет). В таблице смертности для стандартного года (здесь это 1950 г.) находим возраст (пусть это будет возраст  $A$ , равный 40 годам), для которого ОПЖ также равна 30 годам (то есть  $RLE^{standard\ A}=30$  лет). Тогда в нашем примере перспективный возраст 50-летнего человека в 2000 г. будет равен 40 годам.

Используя понятие *перспективного возраста (prospective age)*, В. Лутц, В. Сандерсон и С. Щербов определили и рассчитали для ряда стран и регионов мира несколько новых показателей старения населения [87, 88]. Это, в частности:

- доля лиц в возрастных группах, имеющих ОПЖ 15 лет и меньше ( $R_{15}$ ,  $RLE\ 15$ );
- 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  $T$ .

Авторы показали, что показатели, скорректированные с учетом изменения продолжительности предстоящей жизни, демонстрируют более медленный

рост, чем традиционные показатели. Этот результат дает дополнительные основания не драматизировать излишне последствия старения населения. К сожалению, с позиций перспективного возраста население России стареет быстрее населения других стран [18].

Большую важность имеют вопросы, связанные с *гендерными различиями* процесса старения. Хорошо известно, что женщины живут дольше мужчин (сказанное относится как к ожидаемой продолжительности жизни при рождении, так и к ожидаемой продолжительности жизни в старших возрастах (см., напр., [4, 85, 86]). С этим связано преобладание женщин среди пожилого населения. Как отмечается в [92], в 2007 г. в населении мира в возрастных группах 60+ доля женщин составляла 55 %, среди долгожителей (80+) — 64 %, а среди столетних — 82 %. Кроме этого, если 19 % женщин в возрасте 60+ проживают одни, то для мужчин этот показатель составляет лишь 8 %. Отмеченные чисто демографические различия имеют многообразные экономические и социальные последствия.

Одно из центральных мест в демографии принадлежит демографии семьи, так что активно исследуются разные аспекты темы «старение и семья» (см., напр., [34, 36, 66]).

Не вызывает сомнения, что огромную важность представляет изучение *будущих тенденций старения населения*, которое проводится в рамках демографического прогнозирования. *Демографические прогнозы* являются неотъемлемым элементом управления социально-экономическим развитием на разных уровнях. Необходимость демографического прогнозирования связана с задачами прогнозирования и планирования социально-экономических процессов в целом, в частности производства и потребления товаров и услуг, жилищного строительства, развития социальной инфраструктуры, здравоохранения и образования, пенсионной системы. При этом демографические прогнозы могут служить средством количественной оценки ожидаемого воздействия разных экономических и социальных программ, используемых для достижения определенных результатов.

Демографические прогнозы, особенно долгосрочные и сверхдолгосрочные, позволяют составить общее представление о возможных изменениях демографической ситуации при определенных гипотезах о динамике основных демографических процессов (рождаемости, смертности, миграции). Практическая ценность полученных при этом результатов определяется не степенью их близости к фактическим значениям (что можно определить только *post factum*), а той значимостью и ролью, ко-

торую полученный результат прогноза имеет в процессе принятия решений в разных областях политической или социально-экономической деятельности.

Среди множества прогнозов выделим перспективные расчеты, которые производятся отделом экономики и социальных вопросов секретариата ООН в течение нескольких десятилетий и обновляются каждые два года, они выполняются для всех стран и регионов мира. Выполненные по единой методологии, они удобны для международных сравнений. Эти расчеты включают несколько сценариев изменения показателей основных демографических процессов, различающихся по степени оптимистичности [93]. Так, по *прогнозу ООН*, ожидается, что в мировом населении число пожилых (60+) превысит число детей (0–14 лет) в 2047 г. (напомним, что в экономически развитых странах это произошло уже в 1998 г.). В 2007 г. доля пожилых в населении мира составляла 11 %, ожидается, что к 2050 г. она удвоится и составит 22 %, а медианный возраст возрастет на 10 лет и достигнет 38 лет [92].

Принципиальное отличие *вероятностного подхода* от традиционного сценарного, каковым является и прогноз ООН, состоит в том, что задаются не некоторые дискретные значения переменных, характеризующих уровни рождаемости, смертности и миграции, а верхняя и нижняя границы области непрерывных значений соответствующих переменных. Прогноз представляет собой обобщение серии стохастических имитаций возможных комбинаций сценарных переменных (рождаемости, смертности, миграции), а каждая имитация есть независимый прогноз для комбинации сценарных переменных, возникающей в случайном порядке при условии нормального распределения вероятностей появления любого из сценариев их изменений. Как подчеркивают его создатели, этот подход позволяет преодолеть субъективизм при объединении разных не жестко зависящих друг от друга сценариев изменения каждой из переменных, а результаты прогноза дают не единственную траекторию развития, а «пучок» траекторий, каждая из которых может реализоваться с той или иной вероятностью [75–77].

Для России, по обоим прогнозам, ожидается монотонное сокращение общей численности населения — к 2050 г. для России 95 % доверительный интервал составит 94,4–122,8 млн человек (рис. 5). Ожидается, что значения показателей старения населения будут возрастать. Будущие тенденции доли пожилых (65+) в населении России представлены на рис. 6. Кроме этого, ожидается еще более значительное увеличение доли долгожителей (80+). Поэтому следует уделить особое внимание подготовке здравоохранения и орга-

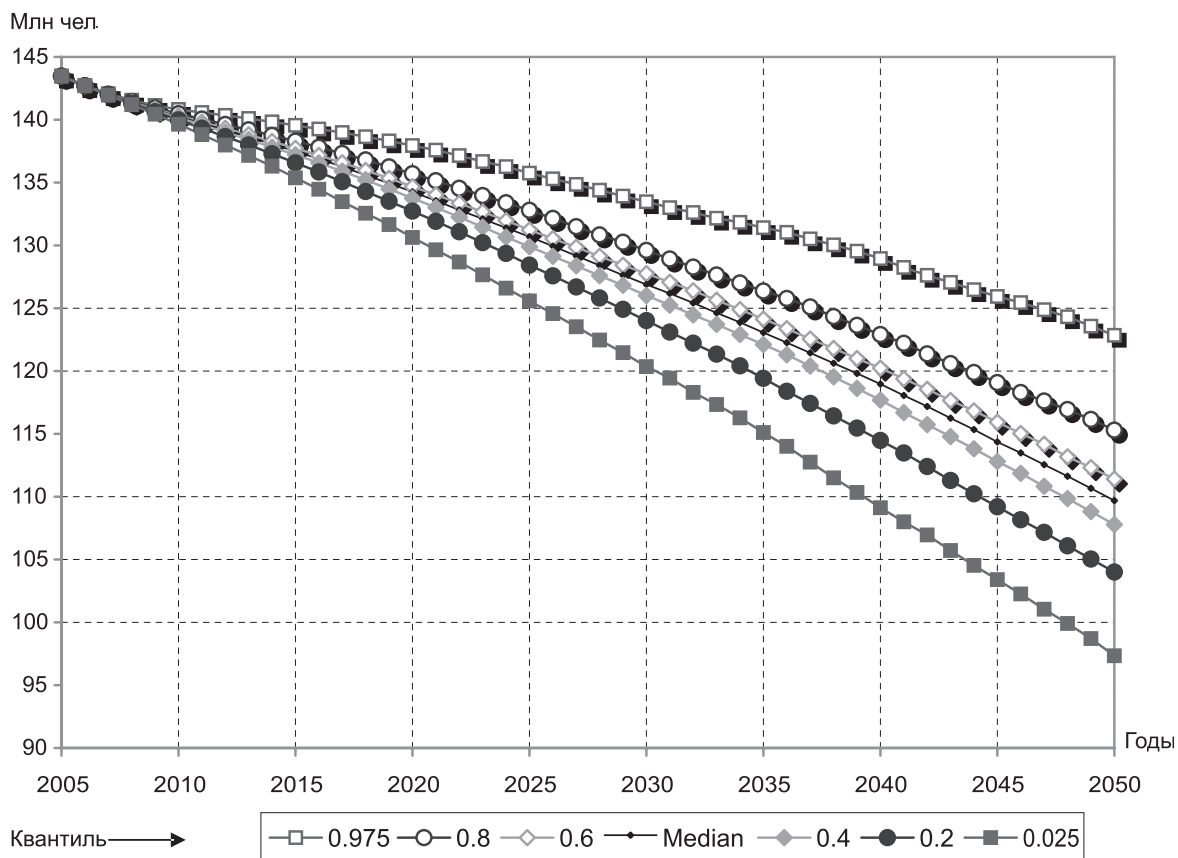


Рис. 5. Динамика общей численности населения России до 2050 г. при разных доверительных интервалах, млн чел.

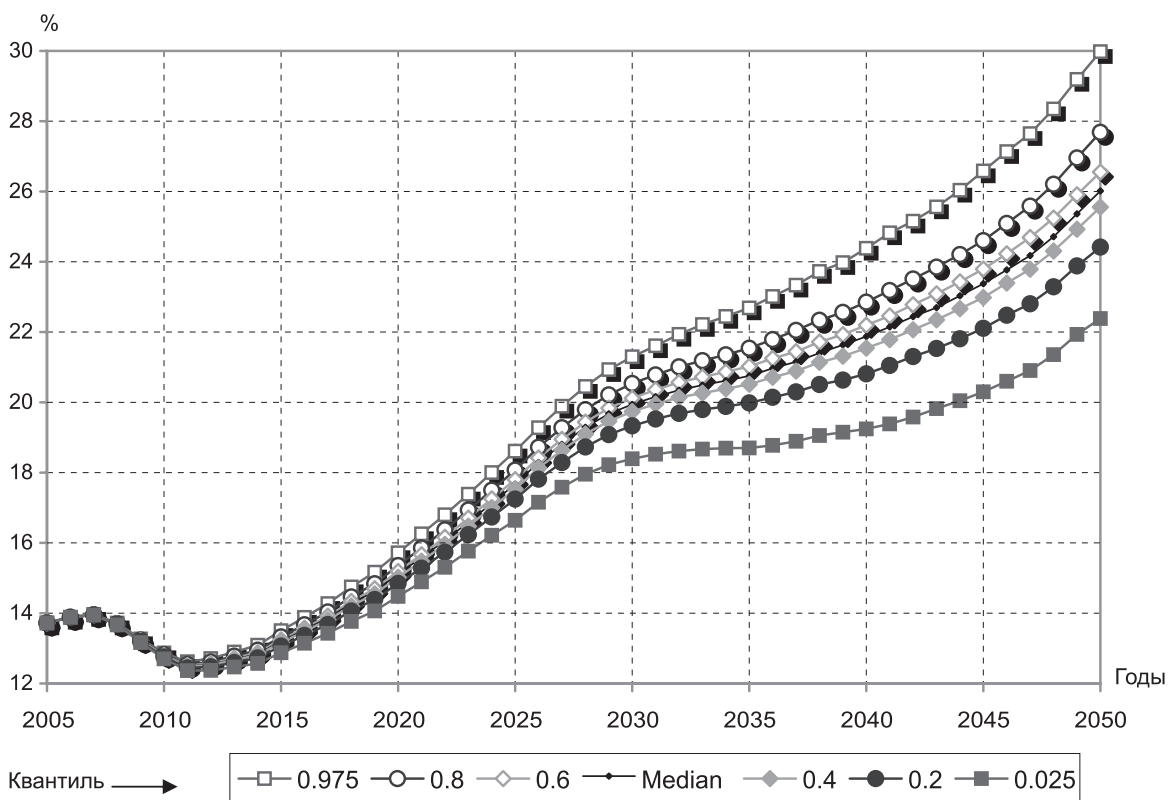


Рис. 6. Динамика доли лиц старше трудоспособного возраста (65+) в общей численности населения до 2050 г. для всего населения России при разных доверительных интервалах, %

нов социальной защиты к ожидаемому росту числа самых пожилых жителей. Ожидаемый рост коэффициента поддержки родителей означает возможный рост потребности в помощи долгожителям со стороны не молодых уже членов семьи. Это может потребовать, в частности, разработки системы мер, позволяющих сочетать работу с оказанием помощи пожилым [30].

Установлено, что в течение нынешнего столетия процесс старения будет прогрессировать неравномерно: в течение ближайших десятилетий ожидается увеличение скорости старения, а во второй половине века — ее снижение в большинстве регионов мира [78]. Очевидно, что в период наибольшей скорости старения населения особенно трудно решать порождаемые им задачи, поэтому обществу следует заранее готовить подходящие решения.

### Последствия старения населения для общества и политика в области старения

Следуя концептуальной схеме (см. рис. 4), перейдем к последствиям старения населения для общества.

Нельзя не согласиться с тем, что, в конечном итоге, основной чертой современного этапа эволюции является понимание того, что демографическое старение не является ни чисто статистической характеристикой, ни проблемой сверхстоимости социальной политики. Это, прежде всего, взаимоотношения между поколениями. Стареющее общество представляет собой общество «мультипоколенное», объединяющее гораздо большее число поколений, чем когда-либо раньше, и эти поколения «приговорены» к тому, чтобы жить сообща долгие годы [15]. В связи с этим большое внимание уделяется проблеме *взаимоотношения между поколениями (intergenerational relations)*, определению места и роли отдельных поколений в социальной жизни. Что касается современной России с ее сложным и противоречивым историческим прошлым, то здесь следует отметить сосуществование принципиально разных моделей взаимоотношений между поколениями. С одной стороны, общество уделяет большое внимание подрастающему поколению. Что же касается людей пожилого и старческого возраста, то они этим вниманием в настоящее время обделены. Вместе с тем, в патриархальных семьях пожилые люди занимают руководящее положение (в частности, это наблюдается в сельской местности, а также в автономных республиках России). Однако патриархальный тип семьи в России постепенно отмирает [41]. Более того, в современной культуре доминируют негативные стереотипы о пожилых. Происходит нивелирование значения позднего периода жизни, нацеливание поколений на избежание старости, что влечет за собой

неумение пожилых людей стариться, а молодых — адекватно воспринимать старость [39].

Демографические факторы всегда играли важную роль в экономике, что нашло свое отражение в огромном количестве работ, посвященных *экономике старения* [49, 54, 56, 59, 60, 69, 73].

Старение населения оказывает влияние на *размеры и структуру рабочей силы*. Тенденции и изменения в возрастной структуре коснулись не только увеличения удельного веса пенсионеров, но и экономически активная часть населения стала несколько старше. Следующий существенный вопрос — *занятость пожилого населения*, обеспечение работой «молодых пожилых» (к «молодым пожилым» относят, как правило, лиц до 70–75 лет), могущих и желающих работать.

В [11] убедительно показано, что в России имеются пожилые люди, сохраняющие *ресурсный потенциал*, в том числе высокий уровень образования, значительный интеллект, потребность продолжать трудовую деятельность, участвовать в общественных делах. По оценкам автора, среди не занятых в общественном производстве более 20 % мужчин и 19 % женщин в возрасте 60+ сохраняют ресурсный потенциал; среди занятых в экономике таких вдвое больше. Более того, среди работающих пожилых специалистов высшей квалификации и руководителей по численности почти на  $\frac{1}{3}$  больше, чем занятых неквалифицированным трудом. Приводимые автором данные опровергают бытовавшее мнение, что экономически наименее продуктивными являются регионы России с большей долей пожилых людей [11].

Старение населения оказывает, в частности, влияние на *уровень и структуру потребления*. Очевидно, что потребности и предпочтения молодых и пожилых потребителей существенно различаются. Это оказывает воздействие на производственный сектор в направлении изменения ассортимента выпускаемых товаров, ориентации сферы услуг на запросы более пожилых клиентов. Коммерсантами отмечается, что основными потребителями на рынке являются теперь не лица моложе 40, а лица старше 55 лет. Оказывается, что изменившие свой статус современные пожилые люди теперь могут позволить себе удовлетворять свои потребности. Это касается, прежде всего, таких потребностей, как здоровье, безопасность, жилье, культурные потребности и развлечения в широком смысле этого слова (путешествия, спорт, отдых и др.) [41].

Следует признать, что пожилые люди составляют неотъемлемую часть общества, а их запросы и потребности являются важной компонентой глобального развития. Парадокс заключается в том, что старики, в течение долгого времени рассматривавшиеся как дополнительная нагрузка на общество, превратились в потре-

бителей, в «генератор услуг», которые создаются благодаря их запросам [41]. К сожалению, в современном мире далеко не все пожилые люди могут пользоваться перечисленными выше благами, — немало работ посвящено *бедности и неравенству пожилого населения*.

Ввиду взаимосвязи потребления и накопления изменение структуры населения оказывает влияние и на *накопление*.

Производственные процессы требуют изменения некоторых технологических операций, приспособления машин и оборудования к возрастным особенностям пожилых работников. Запросам старших возрастов должны отвечать также средства транспорта и т. д.

Старение населения затрагивает также систему *социального обеспечения (social security)* [5, 48, 50].

Как следствие старения населения, увеличивается доля пенсионеров по старости, и на пенсионные фонды ложится возрастающее бремя расходов на выплату пенсий, что может потребовать увеличения взносов в пенсионные фонды со стороны работоспособного населения или пересмотра пенсионных систем [6, 13, 20, 22, 23, 40, 46, 61]. В России большое количество работ посвящено реформированию пенсионной системы страны. Абсолютное их большинство преувеличивает экономические сложности, связанные со старением, и обосновывает необходимость повышения пенсионного возраста. Однако высокий уровень смертности мужчин в трудоспособных возрастах (связанный с высоким уровнем заболеваемости и инвалидности), который наблюдается в России в течение нескольких десятилетий, не дает оснований для такой меры [7, 18, 35].

Старение населения ставит определенные проблемы перед здравоохранением хотя бы потому, что потребность в медицинском обслуживании по мере старения, естественно, возрастает. Правда, ряд исследований, проведенных в последние годы в развитых странах, свидетельствует о том, что у новых когорт, вступающих в пенсионный возраст, состояние здоровья, в среднем, лучше, чем было у их предшественников. И все-таки потребуется расширение сети медицинских геронтологических учреждений, качественная перестройка *системы здравоохранения*, привлечение дополнительных средств [16, 57, 58].

Развитие процесса старения населения ставит задачу *организации ухода за пожилыми*. В связи с этим многочисленные исследования посвящены проблеме ухода за этой категорией лиц, выявлению наиболее эффективных форм организации помощи, соотношению роли семьи и государства в вопросе ухода за пожилыми [5, 60, 66, 82]. Значительное количество работ посвящено *условиям жизни пожилых* и тех, кто оказывает им неформальную помощь (см., напр., [67, 74]), социальным связям.

Исследования, проводимые во всех перечисленных направлениях, являются необходимой основой для выработки *политики в области старения*. Значительное число работ посвящено принципам построения, основным направлениям, путям реализации, анализу международного опыта и другим аспектам, связанным с политикой, направленной на построение общества для всех возрастов [31, 79, 82].

Старение населения — объективный необратимый процесс, влияющий, как это было показано, практически на все стороны жизни общества, оно не таит в себе неразрешимых проблем. Потенциально отрицательные последствия старения населения могут и должны быть смягчены разумной государственной политикой.

В мире ведется активная работа по всем приведенным выше направлениям, и она, безусловно, должна продолжаться. Представляется, что особую актуальность будут иметь междисциплинарные исследования.

Что касается России, то до последнего времени в российской демографии довольно мало внимания уделялось возрастной структуре, а количество посвященных демографии старения работ российских демографов несопоставимо с числом публикаций по данной проблематике в развитых европейских странах. Так, в фундаментальной монографии [10] изменение возрастного состава населения России лишь кратко затронуто, а в серии из четырнадцати Ежегодных демографических докладов Центра демографии и экологии человека ИНП РАН (в настоящее время Институт демографии ГУ ВШЭ) только в последних двух [17, 18] тема старения явно обозначена.

Следует отметить, что вклад в привлечение внимания общественности к вопросам старения населения внес журнал «Отечественные записки», посвятивший отдельный номер теме, брошко озаглавленной «Стареть по-русски» [22], в котором были представлены и демографические, и экономические, и социальные аспекты старения населения.

Не вызывает сомнений, что в условиях прогрессирующего старения населения в России особенно необходимо активизировать исследования в области демографии старения.

## Литература

1. Андреев Е. М. Продолжительность жизни и причины смерти в СССР // В кн.: Демографические процессы в СССР. М.: Финансы и статистика, 1990. С. 90–115.
2. Андреев Е. М. Смертность мужчин в России // Вопр. статистики. 2001. № 7. С. 73–77.
3. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. С. 327–368.
4. Бахметова Г. Ш. Смертность населения в пожилом возрасте // В сб.: Смертность населения: тенденции, методы изучения, прогнозы. М.: МАКС Пресс, 2007. С. 256–271.

5. *Бондаренко И. Н., Лазарева В. С.* Принципы ООН и перспективы организации социальной защиты пожилых граждан России // *Успехи геронтол.* 1999. Т. 3. С. 13–21.
6. *Васин С. А.* Демографические проблемы повышения пенсионного возраста // В кн.: *Современные проблемы пенсионной сферы: комментарии экономистов и демографов.* М.: Центр Карнеги, 1997.
7. *Вишневский А. Г.* Похвала старению // *Отечественные записки.* 2005. № 3. С. 78–96.
8. *Вишневский А. Г., Школьников В. М.* Смертность в России: главные группы риска и приоритеты действия. М.: Центр Карнеги, 1997.
9. *Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С.* Биология продолжительности жизни. Количественные аспекты (2-е изд.). М.: Наука, 1991.
10. *Демографическая модернизация России. 1900–2000* / Под ред. А. Г. Вишневского. М.: Новое изд-во, 2006.
11. *Доброхлеб В. Г.* Ресурсный потенциал пожилого населения России // *Социологические исследования.* 2008. № 8. С. 55–61.
12. *Еггерикс Т., Табютан Д.* Старение населения в мире: история, механизм, тенденции // В кн.: *Современные проблемы старения населения в мире: тенденции, перспективы, взаимоотношения между поколениями.* М.: МАКС Пресс, 2004. С. 9–33.
13. *Захаров С., Рахманова Г.* Демографический контекст пенсионного обеспечения: история и современность // В кн.: *Современные проблемы пенсионной сферы: комментарии экономистов и демографов.* М.: Центр Карнеги, 1997.
14. *Кременцова А. В., Конрадов А. А.* Историческая динамика распределения продолжительности жизни человека // *Успехи геронтол.* 2001. Вып. 8. С. 14–21.
15. *Лорио М.* Взаимоотношения поколений в стареющем обществе // В кн.: *Современные проблемы старения населения в мире: тенденции, перспективы, взаимоотношения между поколениями.* М.: МАКС Пресс, 2004. С. 34–47.
16. *Напалков Н. П.* Рак и демографический переход // *Вопр. онкол.* 2004. Т. 50. № 2. С. 127–144.
17. *Население России 2003–2004.* 11-й–12-й Ежегодный демографический доклад / Отв. ред. А. Г. Вишневский. М.: Наука, 2006.
18. *Население России 2006.* 14-й Ежегодный демографический доклад / Отв. ред. А. Г. Вишневский. М.: Издательский дом ГУ ВШЭ, 2008.
19. *Неравенство и смертность в России* / Под ред. В. Школьникова, Е. Андреева, Т. Малевой. М.: Сигнал, 2000.
20. *Овсиенко Ю. В., Русаков В. П.* О политике пенсионного обеспечения // *Экономика и математические методы.* 1999. Т. 27. Вып. 1.
21. *Осколкова О. Б.* Старение населения в странах Европейского Союза: проблемы и суждения. М.: Диалог-МГУ, 1999.
22. *Отечественные записки.* 2005. № 3.
23. *Пенсионная реформа в России: причины, содержание, перспективы* / Под ред. М. Дмитриева, Д. Травина. СПб.: Норма, 1998.
24. *Пирожков С. И.* Демографические процессы и возрастная структура населения. М.: Статистика, 1976.
25. *Пирожков С. И., Сафарова Г. Л.* Закономерное и «случайное» в динамике возрастной структуры населения // *Демографические исследования.* Вып. 16. 1993. С. 72–92.
26. *Пирожков С. И., Сафарова Г. Л.* Сравнительный анализ тенденций старения населения России и Украины // *Сб. докл. междунар. науч. конф. «Народонаселение: современное состояние и перспективы развития научного знания».* М., 1997. С. 148–163.
27. *Пирожков С. И., Сафарова Г. Л.* Старение населения: демографические аспекты // *Успехи геронтол.* Вып. 2. 1998. С. 24–32.
28. *Пирожков С. И., Сафарова Г. Л.* Тенденции старения населения России и Украины // *Успехи геронтол.* Вып. 4. 2000. С. 14–20.
29. *Пирожков С. И., Сафарова Г. Л.* Возрастная структура как фактор воспроизводства населения // В кн.: *Экономико-математические исследования. Математические модели и информационные технологии III.* СПб.: Наука, 2003. С. 179–230.
30. *Пирожков С. И., Сафарова Г. Л., Щербов С. Я.* Старение населения России и Украины: взгляд в будущее // *Успехи геронтол.* 2007. Вып. 2. С. 24–32.
31. *Пожилые люди в Российской Федерации: положение, проблемы, перспективы.* Национальный доклад. М.: Права человека, 2002.
32. *Сафарова Г. Л.* Демографические аспекты старения населения Санкт-Петербурга // *Петербургские фрагменты научной картины мира.* Вып. 2 (Санкт-Петербургский научный центр РАН). СПб., 2003. С. 244–253.
33. *Сафарова Г. Л.* Старение городского и сельского населения России // В кн.: *Современные проблемы старения населения в мире: тенденции, перспективы, взаимоотношения между поколениями.* М.: МАКС Пресс, 2004. С. 121–130.
34. *Сафарова Г. Л.* Старение населения и структура домохозяйств Санкт-Петербурга // *Клин. геронтол.* Т. 7. 2001. № 5–6. С. 69–74.
35. *Сафарова Г. Л.* Демографические аспекты старения населения России // *Отечественные записки.* 2005. № 3. С. 110–123.
36. *Сафарова Г. Л., Клецин А. А., Чистякова Н. Е.* Семья в Санкт-Петербурге. Демографические, социологические, социально-психологические аспекты. СПб.: Изд-во СПбГПУ, 2002.
37. *Сафарова Г. Л., Косолапенко Н. Г., Арутюнов В. А.* Региональная дифференциация показателей старения населения России // *Успехи геронтол.* Вып. 16. 2005. С. 7–13.
38. *Смертность населения: тенденции, методы изучения, прогнозы* / Под ред. М. Б. Денисенко, Г. Ш. Бахметовой. М.: МАКС Пресс, 2007.
39. *Смирнова Т. В.* Пожилые люди: стереотипный образ и социальная дистанция // *Социологические исследования.* 2008. № 8. С. 49–55.
40. *Современные проблемы пенсионной сферы: комментарии экономистов и демографов* / Под ред. Т. Малевой. М.: Центр Карнеги, 1997.
41. *Современные проблемы старения населения в мире: тенденции, перспективы, взаимоотношения между поколениями* / Под ред. Г. Ш. Бахметовой, Л. В. Иванковой. М.: МАКС Пресс, 2004.
42. *Старение населения Санкт-Петербурга: социально-демографические аспекты* / Под ред. Г. Л. Сафаровой. СПб.: Система, 2006.
43. *Украинцева С. В.* Индивидуальные возрастные изменения и смертность в популяции // *Успехи геронтол.* 2000. Вып. 4. С. 21–28.
44. *Хавинсон В. Х.* Увеличение продолжительности жизни с помощью пептидных биорегуляторов // *Клин. геронтол.* 2000. Т. 6. № 7–8. С. 107–112.
45. *Хавинсон В. Х., Морозов В. Г.* Результаты и перспективы применения пептидных биорегуляторов в геронтологии // *Клин. геронтол.* 2000. № 8. С. 81–84.
46. *Хижный Э. К.* Старение населения и пенсионные реформы в странах «большой семерки»: Науч.-аналит. обзор. Х77/РАН. ИНИОН. Центр науч. информ. исслед. глобальных и региональных проблем. Отд. Зап. Европы и Америки. Ред. Колл. Пархалина Т. Г. М., 2000.
47. *Andreev E. M.* Life expectancy and causes of death in the USSR // *Demographic trends and patterns in the Soviet Union before 1991* / W. Lutz, S. Scherbov and A. Volkov (Eds.). London: Routledge, 1994. P. 279–293.
48. *Baldacci E., Lugaresi S.* Social expenditure and demographic evolution: a dynamic approach // *Genus.* 1997. № 1–2. P. 61–78.
49. *Bos D., Crossen S.* (Eds). *Fiscal Implications of an Aging population.* Berlin: Springer Verlag, 1992.
50. *Botev N.* Older persons in countries with economies in transition // *Population aging / Cliquet R., Nizamuddin M.* (Eds) UN, 1999. P. 85–100.
51. *Calot G., Sardon J.-P.* Les facteurs du vieillissement démographique // *Population.* 1999. № 3. P. 509–552.
52. *Carey J. R., Judge D. S.* Principles of biodemography with special reference to human longevity // *Population: An English Selection.* 2001. Vol. 13. № 1. P. 9–40.

53. Caselli G., Vallin J. Demographic Trends: Beyond the Limits? // Population: An English Selection. 2001. Vol. 13. № 1. P. 40–74.
54. Creedy J. Pensions and Population Aging: An Economic Analysis / Cheltenham, UK and Northampton, Mass.: Edward Elgar Publishing, 1998.
55. Daróczy E. Aging and longevity in the transition countries of Europe // International seminar «Mortality in countries of the former USSR. Fifteen years after break-up: change or continuity?» October 12–14, 2006, Kiev, Ukraine. Working papers. P. 100–125.
56. Davis Christopher M. Political and economic influences on health and welfare of the elderly in the USSR and Russia // Oxford development Studies. Vol. 34. № 4, December 2006. P. 419–440.
57. Davis Christopher M. Reforms and performance of the medical systems in the transition States of the former Soviet Union and eastern Europe // International Social Security Review. 2001. Vol. 54. № 2–3. P. 7–56.
58. De Jong Gierveld J., Van Solinge H. Aging and its Consequences for the Socio-Medical System. Strasbourg: Council of Europe Press, 1995.
59. Demographic Causes and Economic Consequences of Population aging. Europe and North America / Stolnitz G. Ed. N.Y.: UN, 1992.
60. Economic and social implications of population aging. N.Y.: UN, 1998.
61. From Red to Grey. The «Third Transition» of Aging Populations in Eastern Europe and the former Soviet Union / The World Bank, Washington, 2007.
62. Gavrilov L. A., Gavrilova N. S. Biodemographic Study of familial Determinants of Human Longevity // Population: An English Selection. 2001. Vol. 13. № 1. P. 197–222.
63. Golini A. Demographic trends and aging in Europe. Prospects, problems and policies // Genus. 1997. № 3–4. P. 33–74.
64. Golini A. Population aging in developed countries: Lesson learnt and to be learnt // Population aging / Cliquet R., Nizamuddin M. (Eds). New York: UN, 1999. P. 49–84.
65. Golini A. The changing age structure of population and its consequences for development // Challenges of the World population in the 21st Century. Panel discussion, 12 October 2006, United Nations.
66. Grundy E. Changing role of the family and community in providing support for the elderly // Population aging / Cliquet R., Nizamuddin M. (Eds). New York: UN, 1999. P. 103–122.
67. Grundy E. Living arrangements and health of older persons in developed countries // Living Arrangements of Older Persons: Critical Issues and Policy Responses. New York: UN, 2001. P. 311–329.
68. Health and Mortality Among Elderly Populations / Caselli G., Lopez A. D. (Eds). Oxford: Clarendon Press, 1996.
69. Holtz-Eakin D., Smeeding N. Income, wealth, and intergenerational economic relations of the aged // Demography of Aging. Washington D.C.: National Academy Press, 1994. P. 102–145.
70. Kannisto V. Development of Oldest-Old Mortality, 1950–1990: Evidence from 28 Developed countries. Odense (Denmark): Odense Univ. Press, 1994.
71. Kannisto V. The advancing frontier of survival. Odense (Denmark): Odense Univ. Press, 1996.
72. Keyfitz N., Flieger W. World Population Growth and Aging. Chicago: The University of Chicago Press, 1990.
73. Lee R. The Formal Demography of Population Aging, Transfers, and the economic Life Cycle // The Demography of Aging / L. Martin, S. Preston (Eds). Washington D.C.: National Academy Press, 1994.
74. Living Arrangements of Older Persons: Critical Issues and Policy Responses. New York: UN, 2001.
75. Lutz W., Scherbov S. An Expert-Based Framework for probabilistic National Projections: The Example of Austria // Europ. J. Population. 1998. Vol. 14. P. 1–17.
76. Lutz W., Sanderson W., Scherbov S. The end of world population growth // Nature. 1997. Vol. 387. P. 803–805.
77. Lutz W., Sanderson W., Scherbov S. Doubling of world population unlikely // Nature. 2001. Vol. 412. P. 453–454.
78. Lutz W., Sanderson W., Scherbov S. The coming acceleration of global population aging // doi:10.1038/nature06516.
79. National Population Policies 2001. New York: UN, 2002.
80. Parant A. Le vieillissement démographique de l'Union européenne // Population et Sociétés. 1997. № 321. INED.
81. Pirozhkov S., Safarova G. Demographic regularities and irregularities: the USSR population age structure // Demographic Trends and Patterns in the Soviet Union before 1991 / W. Lutz, S. Scherbov, A. Volkov, Eds. London and New York: Routledge, 1994. P. 441–469.
82. Population Aging. Challenges for Policies and Programmes in Developed and Developing Countries, 1999 (R. Cliquet and M. Nizamiddin, Eds), UNFPA.
83. Press Release POP/952 13 March 2007. UN – Department of Public Information, News and Media Division. New York, 2007.
84. Rose M. R. Evolutionary Biology of Aging. Oxford: Oxford Univ. Press, 1991.
85. Safarova G., Pirozhkov S. Gender disparities and aging (the case of Russia and Ukraine) // Proceedings of the 3rd International Conference on Anthropology and History on Health and Disease — Living and 'Curing' Old Age in the World. Genoa, Italy, 2002, Vol. 4. P. 01–118.
86. Safarova G., Safarova A., Arutiounov V. Life expectancy at older ages (Russia within European context) // Матер. междунар. конф. «Longevity, aging and degradation models in reliability, public health, medicine and biology», LAD'2004. СПб.: Изд-во СПб гос. политехн. ун-та, 2004. Т. 1. С. 257–273.
87. Sanderson W., Scherbov S. A New Perspective on population Aging // Demographic Res. 16. № 2 (2007). P. 27–58.
88. Sanderson W., Scherbov S. Rethinking Age and Aging // Population Bulletin. 2008. Vol. 63. № 4. December.
89. Vaupel J. W. Demographic insights into longevity // Population: An English Selection. 2001. Vol. 13. № 1. P. 245–260.
90. Wilmoth J. R. The future of human longevity: a demographer's perspective // Science. 1998. Vol. 280. P. 395–396.
91. World Population Aging 1950–2050. New York: UN, 2002.
92. World Population Aging 2007. UN DESA / <http://www.un.org/esa/population/publications/WPA2007>.
93. World Population Prospects. The 2006 Revision - UN- New York // <http://www.unpopulation.org/>

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 49–59

G. L. Safarova

#### DEMOGRAPHY OF AGING: CURRENT STATE AND PRIORITY-DRIVEN RESEARCH DIRECTIONS

Saint-Petersburg Institute for Economics and Mathematics, RAS, 1 ul. Tchaikovsky, St.-Petersburg 191187, Russia; e-mail: safarova@emi.nw.ru

The paper aims at analyzing major topics in the demography of aging and related fields in Russia and the world.

**Key words:** age composition, population aging, individual aging, aging indicators, demographic projections, consequences of aging, demographic policies

А. Г. Голубев

# ПРОБЛЕМЫ ОБСУЖДЕНИЯ ВОПРОСА О ВОЗМОЖНОСТИ ПОДХОДОВ К ПОСТРОЕНИЮ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ

## I. Обобщенный закон Гомпертца–Мэйкхема

НИИ экспериментальной медицины РАМН, 197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12; e-mail: alalal@rol.ru

Старение и продолжительность жизни связаны между собой столь тесно, что для них должна существовать общая теория. Очевидно, что длительность существования каждого поколения любых организмов определяется интенсивностью их вымирания. В большинстве случаев сила смертности увеличивается по мере старения со все возрастающей скоростью и достигает столь высоких значений, что основная часть каждого поколения исчерпывается в узком возрастном интервале, близком к сроку полного вымирания. Из числа простых функций, допускающих биологически осмысленную интерпретацию их параметров, лучше всего аппроксимирует такой паттерн смертности закон Гомпертца–Мэйкхема:  $\mu = C + \lambda \times e^{\lambda t}$ . Предложена обобщенная форма этого закона (ОГМ):  $\mu = C(t) + A \times e^{-E(t)}$ , которая интерпретирована как закон зависимости смертности не от возраста, а от жизнеспособности, и редуцируется к канонической форме при линейной зависимости  $E$  от  $t$ , когда наблюдаемый возраст является линейным коррелятом ненаблюдаемой жизнеспособности.  $C(t)$  отражает действие в принципе непреодолимых причин смерти. ОГМ может включить в себя любую траекторию снижения функциональных возможностей размещением соответствующей функции на месте показателя степени и любые варианты гетерогенности популяции заменой его параметров на соответствующие распределения или комбинацией нескольких ОГМ. Предполагается, что ОГМ является результатом происхождения жизни из химического мира, когда в уравнении Аррениуса  $k = A \times \exp[-E_a / (R \times T)]$  для зависимости скорости распада молекул от температуры роль основной переменной при переходе от молекул к пребиотическим мультимолекулярным конгломератам перешла от температуры к энергии активации  $E_a$ . Таким образом, ОГМ является не следствием биологической эволюции, а химическим наследием биологии и одним из условий, в которых она действовала.

**Ключевые слова:** старение, смертность, продолжительность жизни, гносеология

Загадки страшные природы  
Повсюду в воздухе висят.  
Бывало, их, того гляди, поймаешь,  
Весь напружинишься,  
Глаза нальются кровью,  
Шерсть дыбом встанет,  
Напрягутся жилы.  
Но миг пройдет,  
И снова — как дурак...  
*Н. Заболоцкий (из поэмы «Безумный волк»)*

### 1. Кому это надо и кто это выдержит?

В аспекте общей теории старения возможные ответы на первый из поставленных вопросов находятся в диапазоне между двумя крайностями. Одну из них можно обозначить цитатой из ключевой статьи Дж. Уильямса, автора эволюционного подхода к старению, известного как теория антагонистической плейотропии: «Воистину удивительно, что после кажущегося чудом триумфа морфогенеза сложное многоклеточное оказывается не в состоянии выполнить гораздо более простую задачу: всего лишь сохранить то, что уже возникло» [55]. Здесь мотивировкой к теоретизированию является своего рода интеллектуальный дискомфорт (а проще говоря, любопытство) в связи с неувязкой между некоторым явлением и существующей общей теорией, в данном случае — эволюционной. Вдруг здесь лежит тот камень преткновения, из-за которого может рухнуть вся теория?

Впрочем, даже если и так, что с того для геронтологии? Оно, конечно, согласно известной максиме Т. Добжанского: «...в биологии ничто не имеет смысла иначе, чем в свете эволюционной теории». Однако есть ли в этом смысле реальный прок? Ведь дарвинизм, даже если и располагает к той или иной практике, сам по себе лишен утилитарной ориентации. Вот еще сентенция того же Уильямса: «В моих рассуждениях подчеркнуто научное понимание старения и в значительной степени игнорируются практические проблемы, такие как польза для здоровья престарелых» [56]. Но для автора дарвинизма не сразу очевидная геронтологическая выгода его теории состояла в том, что он благодаря ей достиг-таки бессмертия, в некотором смысле. И здесь возникает образ того, что определяет другую крайность в мотивировках к созданию теорий старения: это возможность получения хоть какой-нибудь пользы. Тут тоже есть свой диапазон вариантов — от намерения обессмертить или,

хотя бы, популяризовать только свое имя до стремления обессмертить или подольше сохранить тело или, хотя бы, сознание, и не только свое. Ясно, что решение второй задачи способствует решению первой. Но в массовом сознании можно закрепиться и без того, благодаря достаточной доходчивости, то есть — использованию общепонятных исходных положений и впечатляющих заключений, хорошо бы еще и общеприятных. Ведь именно неприятие вывода о происхождении человека из обезьяны до сих пор препятствует всеобщему признанию дарвинизма. Хотя не все ли равно человеку в тисках экономического кризиса или на просторах безбрежного благополучия, от кого он произошел?

И все же получается, что, при прочих равных условиях, шансы на более широкий отклик в массах имеет теория, которая (1) апеллирует к меньшему числу неочевидных обстоятельств (комбинацию из трех пальцев на одной руке предъявить и воспринять легче, чем если принимать в расчет еще и пальцы на ногах в ботинках) и (2) обещает более радужные перспективы и/или дает более лестные оценки, причем второе коррелирует с первым. «Тьмы низких истин нам дороже нас возвышающий обман» — А. С. Пушкин (к тому же, те, кто считает, что все в порядке, обычно просто недостаточно информированы).

Одну из первых общих теорий старения предложил Август Вейсман, и в ней, естественно, не были учтены обстоятельства, осознанные позже. По Вейсману, старение представляет собой возникшую в эволюции программу, ведущую к смерти для освобождения места новым поколениям. По-человечески, это очень даже можно понять. Л. и Н. Гавриловы [23] тонко подметили, что А. Вейсман сформулировал эти представления, будучи адъюнкт-профессором в условиях, когда должность полного профессора была пожизненной, и перспективы должностного роста А. Вейсмана целиком зависели от смены поколений. Став профессором, он пересмотрел свои взгляды на старение, но более широко известна его более общепонятная ранняя теория. Интересно, что попытки ее реанимации делаются авторами, пережившими период геронтокрратии и жилищный кризис в СССР [42].

Что еще хорошего есть в геронтологическом вейсманизме? Ну, может быть, приятно сознавать, что, тщательно старея, ты помогаешь обществу. Кроме того, наличие программы означает наличие того, что можно замедлить, остановить, а то и вовсе обратить вспять. На такую возможность не жалко потратиться, если есть что тратить. Поэтому под-

ходы, мотивируемые представлениями о программе старения, привлекательны для научного меценатства, так же как и любые подходы, которые могут выглядеть выгодными для вложения избытка денежных средств уже не в качество жизни мецената, которое дальше повышать некуда, а в количество его качественной жизни. При этом ясно, что в условиях, когда качество и продолжительность жизни в обществе в целом оставляют желать много лучшего, энтузиасты могут рассчитывать на поддержку разве что со стороны меценатов, но никак не общества; меценат же все равно делится явными излишками, а о том, сколько пальцев в предъявленной ему комбинации, может даже не подозревать.

Однако если на продажу есть способ продления жизни, зачем покупателю еще и теории? Покажите, что способ работает, и клиент ваш. На самом деле, существует масса способов продления жизни, имеющих достоверно продемонстрированную эффективность. Это любые медицинские меры по конкретным показаниям, которые предотвращают смерть, неизбежную в противном случае, а также это любые профилактические меры, снижающие вероятность таких ситуаций. Надо лишь систематически внедрять и разумно использовать такие средства по мере их появления и осознания. Но ведь нет же! — сделайте нам универсальное, чтобы оплатить, проглотить и не париться. Вот тут без теорий уже не обойтись. Да и в самом деле, зачем теоретик Николай Иванович Б. был нужен (до поры до времени) прагматику Иосифу Виссарионовичу Д.? Прагматик, что, не знал, в чем состоит тотальное благо и как его достичь? Еще как знал! Но до тех пор, пока ничего хорошего не получалось, была нужна многообещающая теория, причем обещающая не только побольше, но и подоходчивей, чтобы дошло до самых недоверчивых и непонятливых. Даже странно, что мыслью о том, что «нет ничего практичней хорошей теории», с миром поделился не политик и не практикующий геронтолог, а физик (Р. Кирхгоф). Вот только адекватность практичности как единственного критерия качества теории будет сомнительной, пока будет жив в памяти академик Т. Д. Лысенко.

Итак, теории старения располагаются между путем к пониманию и путем к профанации, и в любой из них есть и то, и другое в разных соотношениях в зависимости от формы щек автора. Кому и зачем нужна профанация, понятно. Приходится признать, что она нужна не только оголтелым энтузиастам [19], но и вполне вменяемым профессионалам, которым надо как-то выживать в борьбе за

существование на гранты. Иначе трудно объяснить участие в попытках оформить идею радикального расширения видовых пределов срока жизни людей в виде приоритетного национального российского проекта [8] или в учреждении Института бессмертия [28].

А вот кому и зачем нужно понимание, если только не затем, чтобы оформлять профанацию?

«Почему знания мои ограничены? Мой рост невелик? Срок на земле сто лет, а не тысяча? Почему природа остановилась на этом числе, а не на другом, хотя их бесчисленное множество, и нет оснований выбрать это, а не то и тому предпочесть это?» — вопрошал в XVII в. Блез Паскаль. Убедительного ответа на эти вопросы нет, и если общая теория старения для чего-нибудь нужна, то это, в первую очередь, для того, чтобы он был. Фактически, именно геронтология образует интерфейс между естественными науками и извечными философскими и религиозными вопросами жизни и смерти, где никакие чисто утилитарные подходы не могут быть вполне удовлетворительными.

## 2. Проблема смысла продолжительности жизни

Даже если оставить пока в стороне вопрос о том, какие параметры характеризуют продолжительность жизни, свойственную каждому биологическому виду, включая людей, существование таких видоспецифичных параметров не будет вызывать сомнения до тех пор, пока мыши будут неспособными доживать до возраста, достижимого собаками, собаки — до достижимого людьми, а люди — до достижимого галапагосскими черепаками, что бы кто кому ни обещал. Существует два принципиальных подхода к таким параметрам.

Первый подход предусматривает существование некоего возрастного лимита, например размера во времени, по аналогии с размером в пространстве. Этот размер достижим при оптимальных условиях и характеризуется некоторым разбросом, что свойственно любым количественным биологическим характеристикам. Не случайно Блез Паскаль ставил вопросы о росте и продолжительности жизни в один ряд. В период развития возможны помехи, вызывающие преждевременное прекращение роста, и, аналогично, во взрослой жизни возможны внешние причины, вызывающие смерть до достижения предустановленного предела. По мере устранения этих внешних помех, возраст наступления смерти все чаще оказывается вблизи от среднего для био-

логических пределов продолжительности жизни, задаваемых разными генотипами данного вида. В таком случае старение представляет собой процесс реализации программы, устанавливающей размер во времени, что отсылает к А. Вейсману. По сути, в терминах этого подхода оформлены до сих пор популярные представления о происходящем в истории человеческих популяциях «спрямоуголении» (rectangularization) кривых дожития и о сжатии кривых смертности (compression of mortality) [22].

Согласно второму подходу, длительность существования каждого очередного поколения (когорты) организмов данного вида определяется скоростью вымирания этой когорты. При этом вероятность смерти постепенно увеличивается по мере старения со все возрастающей скоростью, достигающей, в конце концов, столь высоких значений, что основная часть каждой когорты исчерпывается в относительно узком возрастном интервале, близком к сроку ее полного исчерпания. Здесь, в свою очередь, требуется объяснение, почему вероятность смерти за данный промежуток времени по мере старения не просто растет, а растет все возрастающими темпами. И тогда возникает следующая проблема: как определить точку, где должна заканчиваться такая серия объяснений? Дальнейших объяснений под этой точкой нет. Тогда что под ней есть? Ничего под ней нет и быть не может, кроме интуитивной приемлемости. Принять же легче то, что больше соответствует повседневному опыту или каким-то образом аналогично ему. Иными словами, в основе каждого «конечного» объяснения лежит метафора [30]. И тогда понятно заявление П. Нерса (Нобелевский лауреат по медицине/биологии, 2001 г.): «Но настоящая проблема, которая так и остается, — это в чем состоит адекватное объяснение. Может ли оно когда-либо быть чем-то большим, чем дело индивидуального вкуса?» [34].

## 3. Вавилонское концептворение

Это не единственный существующий подход к центральной проблеме гносеологии, и с ним можно не соглашаться, но для геронтологии он как нельзя более актуален, потому что, наверное, ни одна другая научная дисциплина не разрабатывается специалистами с таким разнообразием жизненного опыта. В основном, геронтологами становятся медики и биологи. Различия между их понятиями о научной работе уже привлекали к себе внимание [5, 53]. Но, кроме того, к геронтологии обращаются и другие специалисты, часто на склоне лет, когда

каждый не только чувствует на себе груз проблем, имеющих к геронтологии прямое отношение, но и, возможно, многого достиг в своей области. Эти достижения вселяют таким неофитам уверенность в том, что и здесь они преуспеют, особенно если сформулируют и объяснят геронтологические проблемы в терминах, которыми никто не владеет лучше, чем они сами. И получается, что эндокринологи находят свои *causae finale* в центральных нейроэндокринных регуляторных механизмах, цитологи — в лимите Хэйfliка, молекулярные биологи — в теломерах, химики — в свободных радикалах, физики — во втором законе термодинамики, а демографы — в уравнении, которое лучше описывает кривые дожития. Это превращает попытки любого из них донести свои представления о старении специалистам, имеющим другой профессиональный опыт, в дело довольно пустое, а в условиях административного соподчинения — еще и опасное.

Можно ли совладать с этой поистине вавилонской ситуацией?

Может быть, изучение старения и впрямь следует направлять не на понимание, а на применение результатов. В конце концов, практические достижения говорят сами за себя, не так ли? Бесспорно, огромным успехом является выяснение того, что ресвератрол, содержащийся в продуктах питания, которые способствуют долголетию людей, увеличивает продолжительности жизни дрожжей, дрозофил, рыб и ожиревших мышей, причем механизмы его действия поддаются подробным исследованиям [11, 12]. Пилюли от старости, правда, так и не созданы, но противодиабетические аналоги ресвератрола уже патентуются.

**Оказывается, все не так плохо, и фундаментальные исследования старения могут предложить более широкие и продуктивные подходы к практическим проблемам здравоохранения, чем исследования, которые прямо нацелены на их решение и не выходят, соответственно, за узкие рамки.**

Вот только нелишне уточнить, что именно увеличивается, если, по оценкам, возрастание максимальной продолжительности жизни в Швеции за последние 250 лет примерно на треть обусловлено увеличением населения этой страны [58], то есть объема той массы, которую создает каждое исчерпываемое смертностью поколение шведов.

Так что же тогда такое продолжительность жизни, как ее определять и что она сама определяет в качестве видоспецифичного биологического пара-

метра, а не просто разности между двумя датами на могильной плите или в лабораторном журнале?

#### 4. Примат процесса над результатом

Можно расценивать повышение интереса к вопросу, поставленному выше, в специальной литературе [16, 25, 29, 35, 61] как тенденцию ко все более схоластическим упражнениям, а можно обратить внимание на то, что в публикациях о геронтологических исследованиях все чаще приводятся кривые дожития вместо максимальной, средней, медианной или еще какой-либо продолжительности жизни. Этот сдвиг симптоматичен, поскольку указывает на растущее осознание того, что в биологии главное — это не продолжительность жизни, а кинетика смертности и дожития.

И тогда возникает вопрос: как представлять такую кинетику в аналитической форме и как интерпретировать параметры соответствующих уравнений?

Самым популярным аналитическим представлением зависимости смертности от возраста является экспоненциальное возрастание, впервые выявленное Б. Гомпертцом в 1825 г. [27] при анализе таблиц смертности, составляемых в страховом деле, и известное как закон Гомпертца (обзоры [2, 6, 36, 54]):

$$-\frac{dn}{dt} \times \frac{1}{n(t)} = \mu(t) = \lambda \times e^{\gamma t} \quad (1)$$

или

$$\ln \mu(t) = \ln \lambda + \gamma t. \quad (1a)$$

Лучшее соответствие реальным данным можно получить, добавив к закону Гомпертца константу, как это предложил в 1865 г. У. Мэйкхем [31]. В результате, получается закон Гомпертца—Мэйкхема:

$$\mu(t) = C + \lambda \times e^{\gamma t}. \quad (2)$$

Обычно читается, что  $C$  в уравнении (2) отражает независимую от возраста (случайную, привнесенную — *extrinsic*) смертность, член  $\lambda \times e^{\gamma t}$  соответствует зависимой от возраста имманентной (*intrinsic*) смертности, параметр  $\lambda$  схватывает исходную уязвимость организмов причинам смерти,  $\gamma$  является показателем скорости повышения этой уязвимости или снижения жизнеспособности, то есть скорости старения.

В полулогарифмической шкале зависимость  $\mu$  от  $t$  в чистом законе Гомпертца линейна (рис. 1, в).  $C$  искажает эту линейность, особенно при малых  $t$ , но по мере снижения  $C$ , например при улучше-

нии условий жизни в человеческой истории или при переселении мышей из подвалов в лаборатории, то есть при избавлении от возможно большего числа неконтролируемых обстоятельств, зависимость  $\ln p$  от  $t$  в среднем возрастном интервале приближается к линейной слишком точно, чтобы можно было просто сбрасывать это со счета.

Отношение к закону Гомпертца—Мэйкхема имеет долгую историю противоречий [18], особенно в части того, следует ли он из каких-либо фундаментальных законов природы и, таким образом, сам является в своем роде законом, или это просто удобный способ свертки данных по статистике смертности. Сейчас превалирует второе отношение. Вот несколько тому подтверждений: «Нет такой теории старения, которая требует, чтобы смертность соответствовала Гомпертцовой, логистической или какой-либо другой конкретной модели» [59]; «Не было никогда за уравнением Гомпертца никакого биологического резона» [39]; «Откуда это экспоненциальное возрастание, предложенное Бенджамином Гомпертцем? В сущности, загадка Гомпертцовой функции остается нерешенной. То, что Гомпертц называл законом, остается законом без объяснения» [13].

Скептическое отношение к закону Гомпертца—Мэйкхема в последнее время усилилось с появлением данных о том, что скорость нарастания смертности снижается в самых поздних возрастах и, таким образом, отклоняется от экспоненты. Это квалифицируется как «революция в исследованиях старения» [40] и сдвигает внимание к возрастным изменениям в поздний период жизни в ущерб соответствию предлагаемых моделей экспоненциальной динамике в среднем возрасте.

Неприятие закона Гомпертца—Мэйкхема в качестве закона природы свойственно демографам, для которых главным был и остается поиск наилучших аналитических аппроксимаций для наблюдаемых паттернов смертности [48], формируемых множеством факторов, таких как гетерогенность исследуемых популяций [17, 60] или отклонения условий от стационарности [57]. Успехи в умении учитывать все больше таких факторов создают впечатление, что более громоздкие уравнения более адекватны столь сложным объектам, как живые существа. Закон Гомпертца—Мэйкхема действительно может показаться подозрительно простым. Но ведь все фундаментальные законы природы просты по их синтаксису. «Чем

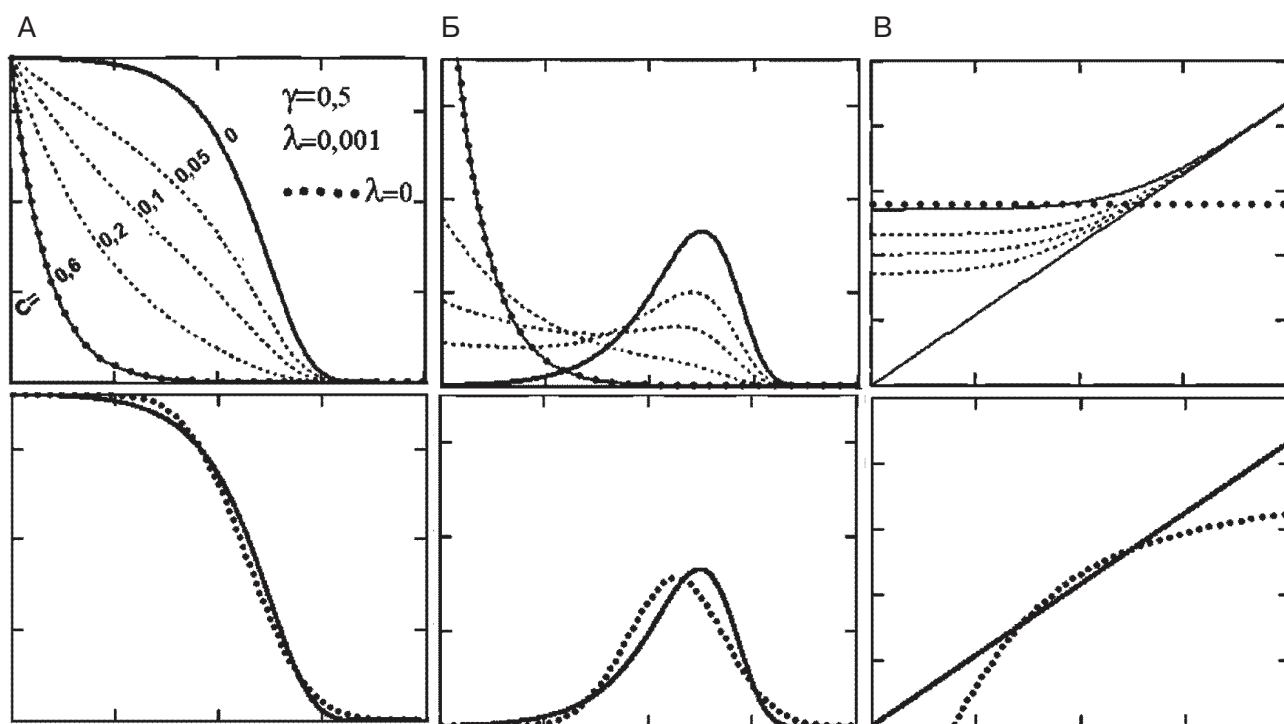


Рис. 1. Верхний ряд: формы идеальных кривых дожития (а), распределения продолжительности жизни (б) и логарифма зависимости смертности от возраста (в) при произвольно выбранных варьирующих  $C$  и постоянных  $\gamma$  и  $\lambda$ . Нижний ряд: пунктиром показано, какие кривые дало бы нормальное (гауссовское) распределение продолжительности жизни при таких же среднем и дисперсии, как в случае  $\lambda=0,001$ ,  $\gamma=0,5$  и  $C=0$

фундаментальнее закономерность, тем проще ее можно сформулировать» (П. Капица). При этом проблематичной может быть семантика закона и сложными могут быть модели, включающие в себя эти законы, а также применение даже самых простых законов. Расчет орбиты спутника требует гораздо больше математики, чем основания для такого расчета.

Разумеется, отношение к закону Гомпертца во многом определяется представлениями о том, что вообще можно считать законом природы, а оно, в свою очередь, сильно зависит от профессионального опыта (см. выше).

Тем не менее, автор этого текста, биохимик по происхождению, был весьма впечатлен сходством своих понятий о законах природы с той трактовкой закона Гомпертца, которую совместно предложили в [49] физик и специалист по страховому делу (как и Гомпертц) — представители дисциплин, которым, вообще говоря, свойственны крайности в различиях по позициям в вопросе о законах. Ниже формулировка указанных авторов приводится полностью.

«1. Закон должен наблюдаться многие годы и в разных условиях. 2. Он должен быть пригодным для предсказательных целей. 3. Он должен соответствовать другим совокупностям информации так, чтобы быть мыслимым с позиций других дисциплин и наук, которые в данном случае применимы. 4. В его основе должно быть достаточно логического анализа, чтобы было ясно, какие влияния должны вызывать изменения в критически важных параметрах. Мы должны быть в состоянии судить о том, когда изменения среды должны приводить к изменениям в параметрах уравнения». Рассмотрев серию кривых, описывающих зависимости логарифма смертности от возраста, цитируемые авторы пришли к таким выводам: «Эти примеры представляются дающими адекватное обоснование утверждению, что закон Гомпертца проходит первый указанный тест: он имеет широкую применимость, не только для людей, но и для других форм жизни. Вторым критерий — это применение закона с целью предсказания. Поскольку он использовался с этой целью для построения таблиц страховых взносов в течение многих лет, и многие компании преуспели, поставив свои деньги на его правильность, этому критерию он тоже удовлетворяет. Последние из ключевых критериев, причем именно они годами не получали должного внимания, — это соответствие другим областям знания и достаточное

понимание для внесения модификаций при необходимости».

Первая попытка объяснить, почему смертность зависит от возраста экспоненциально, принадлежит самому Б. Гомпертцу [27]. Он предположил, что смертность обратно пропорциональная «силе, противостоящей разрушению», которая теряет постоянную часть того, что осталось ко времени потери, то есть снижается по экспоненте.

Идею считать, что смертность пропорциональна величине, обратной функциональным способностям, развил спустя сто лет С. Броди [14], который рассматривал снижение функционального резерва по аналогии с химической реакцией первого порядка. Среди прочих аргументов С. Броди использовал ссылки на ранние эксперименты, в которых сообщалось, что зависимость смертности дрозофил от температуры соответствует правилу Вант-Гоффа (примерно трехкратное уменьшение при снижении температуры на 10 °С). Поскольку в умеренном температурном диапазоне правило Вант-Гоффа эквивалентно уравнению Аррениуса, отсюда было рукой подать до аргументов, изложенных здесь в подразделе 6 (см. далее), надо было только посмотреть, хотя бы мысленно, что будет при линейном снижении не температуры, а жизнеспособности, но исходно полагалось, что жизнеспособность снижается по экспоненте.

Еще примерно через полвека была выдвинута идея, что возрастное ослабление функций организма является автокаталитическим и таким образом нарастает по экспоненте, тогда как смертность прямо пропорциональна степени нарушений [37].

Однако ныне признано, что возрастное снижение основных функций организма, в среднем, близко к линейному и начинается задолго до старости (рис. 2). Соответственно, осознается необходимость согласовывать экспоненциальное или, как минимум, ускоряющееся возрастание смертности с линейным или, по меньшей мере, не ускоряющимся в той же степени снижением способностей противостоять причинам смерти.

Короче, почему смертность увеличивается с возрастом быстрее, чем снижается способность противостоять причинам смерти?

## 5. Эвристический фундамент релятивистской эпистемологии геронтологического экзистенциализма

Если отвлечься от истории их возникновения, то подходы к согласованию линейного убывания

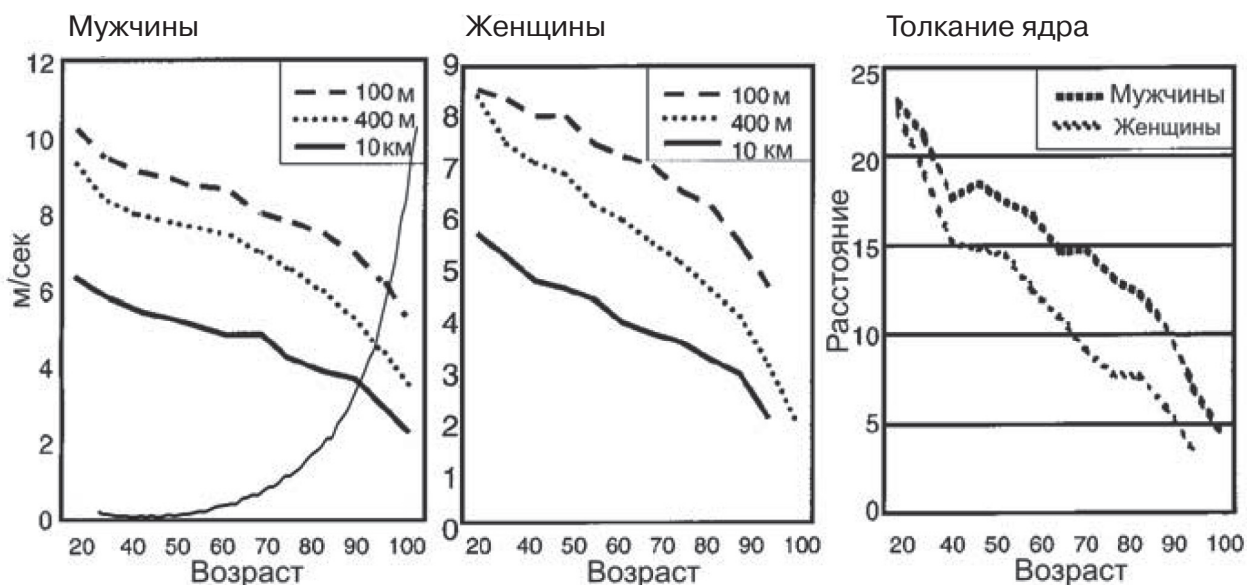


Рис. 2. Возрастное снижение функционального резерва, проявляющееся в снижении мировых рекордов по бегу на разные дистанции (слева и в середине) и толкании ядра (справа) в зависимости от возраста. К модифицированному рисунку из [33] на левой панели добавлена кривая роста смертности в том же возрастном диапазоне для поколения шведов обоих полов 1920 г. рождения (численные значения  $\mu$  почти точно равны  $1/100$  по оси X)

функций и экспоненциального возрастания смертности можно разбить на три основных категории, которые можно обозначить как надежностный, стохастический и кинетический. Между ними можно найти много аналогий и взаимосвязей, но в основе каждого из них лежат свои метафоры.

Поборники надежностного подхода [24], вероятно опираясь на свой жизненный опыт, переносят на биологическую проблематику понятия и концепции, развитые для анализа закономерностей в отказах технических систем. Вариации в описании кинетики отказов строятся, как правило, не на экспоненциальной, а на степенной функции, которая для продолжительности жизни дает то, что известно в теории надежности как распределение Вейбулла—Гнеденко, и похожа на экспоненциальную тем, что возрастает с непрерывно увеличивающейся скоростью.

В кривых частот отказов сложных технических систем, например автомобилей, и частот случаев смерти живых организмов в зависимости от их возраста действительно можно усмотреть много общего. В обоих случаях в самом начале кривые снижаются, что в живых системах соответствует развитию, а в технических — относительно высокой вероятности отказов дефектной продукции на самых ранних сроках эксплуатации (*bath tube shape* — ваннообразная форма). В обоих случаях на самых поздних сроках повышение кривых

замедляется [50]. В случае автомобилей одно из предположений о причинах этого замедления состоит в том, что до предельных сроков службы доходят те, за которыми лучше следили и продолжают следить, причем все лучше и лучше — уже как за раритетами. С учетом того, что практически любую деталь автомобиля можно заменить на совершенно новую, это даже не очень удивительно. С живыми организмами этот номер проходит далеко не всегда.

Любые надежностные модели включают предположения о том, что живые системы состоят из определенных комбинаций параллельных или последовательных серий, составленных каждая своими однородными жизненно важными элементами, которые характеризуются некоторой вероятностью выхода из строя за единицу времени. «Закон распределения Вейбулла—Гнеденко проявляется в модели так называемого слабого звена. Если система состоит из группы независимых элементов, отказ каждого из которых приводит к отказу всей системы, то в такой модели рассматривается распределение времени (или пробега) достижения предельного состояния системы как распределение соответствующих минимальных значений отдельных элементов... Примером использования распределения Вейбулла—Гнеденко является распределение ресурса подшипника качения. Этот ресурс ограни-

чивается ресурсом одного из элементов (шарика, ролика, конкретного участка сепаратора и т. д.)» [9]. Соответствие этих построений устройству живых организмов представляется, по меньшей мере, спорным. Другие пункты критики этого подхода включают то соображение, что живые системы, в отличие от технических, способны к самосохранению и самовосстановлению [43], а также указания на вольность не только исходных допущений, но и обращения с математическими выкладками [38, 52].

С надежностными моделями схожи модели старения, где в качестве исходной метафоры для генома или других жизненно важных элементов живых систем выступают «цепочки битов» (критику см. в [7, 38]). Популярность таких моделей среди физиков прямо пропорциональна тому, насколько чужд им каждодневный опыт биологов.

Два других подхода схожи между собой в том, что метафорой для живой системы выступает материальная точка.

Стохастический подход, представленный работами в диапазоне от 1956 г. [41] по настоящее время [44] (в последней можно найти множество ссылок), предусматривает анализ случайного блуждания такой точки в пространстве с размерностью, соответствующей числу учитываемых факторов, причем смерть рассматривается как выход за пределы, которые, вообще говоря, тоже могут флуктуировать. Для анализа таких моделей используют математический аппарат теории случайных процессов. Показано, что происходящее со временем снижение скорости нарастания частоты случаев выхода за допустимые пределы следует из чисто математических свойств таких выкладок вне зависимости от каких-либо предположений об исходных свойствах модели подобного образа. Выкладки, целиком заполняющие несколько страниц, при апелляции более чем к десятку теорем, доказательства которых публиковались разными математиками на протяжении многих лет, приводят авторов к выводу, который на словах формулируется так: «смертность перестает нарастать не из-за отбора исключительной подгруппы популяции, а потому что состояние выживших является отражением того, что выжили именно они, хотя и начинали с того же, что все остальные» [45]. Это не смешно. Если плато смертности полностью определяется общим свойством любых процессов убыли элементов множества, которые изменяются и убывают в результате случайных событий, то биологическое значение «революции в исследова-

ниях старения» сводится к нулю, независимо от понятий о том, из чего следует исходная динамика нарастания смертности.

Кинетический подход предусматривает рассмотрение глобальных свойств совокупностей материальных точек. Теоретической основой для него, в конечном счете, может, вероятно, служить стохастический подход подобно тому, как статистическая физика служит основой газовых законов и термодинамики. Однако же и в физике, где вопросы соотношений такого рода разработаны очень тщательно, кинетика и термодинамика образуют отдельные дисциплины.

К кинетическим теориям смертности можно отнести теорию, предложенную в 1960 г. Б. Стрелером и А. Милдваном [46]. Надо ли уточнять, что эти авторы пришли (а не просто заглянули!) в биологию из физики? Приписав определяющую роль в смертности флуктуациям внешних условий, они предположили существование экспоненциального распределения живых организмов по силе претерпеваемых ими внешних воздействий. Смерть наступает, если эта сила превышает способность организмов противостоять ей, что немедленно ведет к экспоненциальному возрастанию смертности, если устойчивость к стрессам снижается линейно.

Фактически, экспонента заложена в исходные постулаты теории Стрелера—Милдвана, и есть мнение (см., например, [49]), что такое объяснение тавтологично и поэтому ничего на самом деле не объясняет. Таким образом, считается, что конечный вывод, в данном случае экспонента, должен быть получен из чего-то другого в результате логических заключений или математических выкладок. Но любые заключения или выкладки приведут к определенному выводу, только если их начать с соответствующих исходных посылок. То есть, признается, что обоснованность конечного результата определяется условной договоренностью о минимальном количестве рассуждений на пути от исходных посылок к конечным результатам. Но, какой бы ни была эта договоренность, принятие исходных посылок в любом случае является актом веры или метафорического переноса. И здесь невозможны никакие доказательства, а возможны только убеждения, убедительность которых зависит от жизненного опыта убеждаемого. Поэтому подраздел 6 содержит не столько формальные доказательства, сколько вербальные обоснования.

Узок круг этих авторов, страшно далеки они от народа, но интересно, что выбранные ими метафоры отражают принципиальные гносеологические различия, существующие в альтернативных подходах не только к старению. Надежностный и стохастический подходы схожи в том, что исходят из отдельных элементов для выведения свойств их совокупностей. Кинетический подход исходит из глобальных свойств совокупности в целом. Такая позиция может показаться более-менее приемлемой по отношению к тучам дрозофил, мельтешащим в воздухе, менее пригодной в случае мышей в подвале и совсем уже неуместной в применении к людям. В самом деле, как тогда быть со свободой воли? И тут можно вспомнить, что тема свободы воли является центральной для философского направления, известного как экзистенциализм, в рамках которого признается, что высшим проявлением свободы воли является полная произвольность поступков, свободных, в числе прочего, от любых прежних действий данного индивида. А это делает поведение бесконечно свободной личности не более упорядоченным, чем броуновское движение.

Надо иметь в виду и то, что для природы любой отдельный организм — это не более, чем элемент множества, представляемого видом или популяцией. Именно устойчивость таких множеств, пусть даже достигаемая за счет их отдельных элементов, определяет эволюционный успех.

Но все равно, для отдельно взятого человека конструкция из параллельных и последовательных серий элементов может показаться более подходящей метафорой, чем точка, путь даже материальная. Однако не имеющая равных многочисленность человеческих популяций делает их самыми подходящими, в сравнении с любыми выборками экспериментальных животных, чтобы рассматривать их как совокупности точек, где определяющее значение имеют глобальные параметры. Отношение к роду людскому могло бы быть совсем кинетическим, если бы можно было помечать каждое очередное поколение чем-нибудь вроде зеркал и затем отслеживать его с луны по светорассеянию, получая с помощью самописцев гладкие кривые дожития, искажаемые только мировыми войнами и глобальными пандемиями, и убеждаясь тем самым, что лучшее соответствие смертности человека закону Гомпертца является отражением лучшего соблюдения прав и свобод человека.

## 6. Явление экспоненты народу

Эвристические корни теории Стрелера—Милдвана уходят в статистическую физику, а именно — к распределению Максвелла—Больцмана, описывающему распределение молекул по кинетической энергии. Решающую роль в концептуальном переходе от этого распределения к закону Гомпертца сыграло, по собственному признанию Б. Стрелера [47], уравнение Аррениуса, описывающее зависимость скорости химической реакции от абсолютной температуры:

$$k = A \times e^{-\frac{E_a}{R \times T}}, \quad (3)$$

где  $k$  — константа скорости реакции;  $A$  — предэкспоненциальный множитель;  $R$  — универсальная газовая постоянная;  $T$  — абсолютная температура ( $K^\circ$ );  $E_a$  — энергия активации (активационный барьер).

Химическая суть уравнения Аррениуса (которая, кстати сказать, анализировалась и с позиций метафорического характера его оснований [15]) состоит в том, что молекула распадается или еще как-либо теряет свою идентичность или сущность превращением в другую молекулу, когда энергия молекулы, приобретенная в результате случайных столкновений, превышает энергию активации (активационный барьер), при этом вероятность приобрести некоторое количество энергии снижается с увеличением этого количества по экспоненте.

Важно отметить, что химическая литература полным-полна описаниями отклонений химических реакций от соответствия уравнению Аррениуса. Однако эти отклонения побуждают химиков не к отказу от этого уравнения, а к анализу дополнительных обстоятельств, таких как побочные реакции, гетерогенность энергии активации, например, из-за таутомерии и т. д. Такие отклонения сильнее выражены у более сложных молекул, в том числе белков. Тем не менее, уравнению Аррениуса соответствует температурная зависимость разрушения таких сложных объектов, как бактериофаги [20] и даже бактерии [21]. Почему так получилось, что в биологии, имеющей дело с еще более сложными объектами, законом надо считать только то, что всегда соблюдается абсолютно точно? Может быть, когда абсолютной точности нет и быть не может, требование, чтобы она непременно была, является удобным оправданием для пренебрежения какой-либо строгостью вообще. На самом-то деле, даже физические законы описывают реальные объекты с точностью, снижающейся по мере

приближения к крайним состояниям. Например, поведение совокупностей частиц, образующих газы, при повышении давления все больше отклоняется от соответствия законам Шарля и Бойля—Мариотта, потому что в канонической форме эти законы не учитывают размеров газовых частиц, важность которых растет по мере повышения их концентрации. В этой связи было бы даже странно, если бы закон Гомпертца—Мэйкхема для совокупностей живых объектов соблюдался на пределах наблюдаемых распределений по возрасту так же строго, как и в среднем периоде жизни. Отклонения, разумеется, требуют специального анализа, но надо ли при этом отвергать базовую закономерность?

Чем живой объект отличается, в этом смысле, от молекулы, так это тем, что может изменяться, не переставая быть самим собой, не теряя собственной идентичности. Впрочем, вышеупомянутая таутомерия молекул вынуждает внести уточнение. Таутомерные превращения, возможные у молекул в пределах их идентичности, являются обратимыми. Живые же объекты могут, оставаясь собой, претерпевать даже необратимые изменения, к числу которых относится старение, хотя некоторые авторы с необратимостью старения не согласны. Но мало кто сейчас спорит с тем, что основой для происхождения жизни из химического мира послужили молекулярные агрегаты типа коацерватов, микросфер и т. п. Такие объекты, вероятно еще более простые, чем бактериофаги, могли, получая повреждения, не разрушаться при этом сразу и накапливать их, поскольку механизмы репарации или удаления повреждений возникли не сразу, и даже у самых продвинутых форм жизни не обеспечивают абсолютной защиты. Накапливаемые повреждения делали возможным разрушение первичных форм жизни все более слабыми воздействиями, что эквивалентно снижению активационного барьера в уравнении Аррениуса. Таким образом, возникновение жизни сопровождалось тем, что роль переменной в уравнении Аррениуса перешла от температуры  $T$  к активационному барьеру  $E_a$  (рис. 3). Поэтому зависимость частоты распадов (смертей) первобытных живых объектов от их возраста с самого начала была экспоненциальной. Биологический мир получил эту экспоненту в наследство от химического мира, то есть она является не продуктом биологической эволюции, а одним из условий, в которых эволюция происходила.

Рассмотрим это условие подробнее в мысленном эксперименте. Представим себе многочис-

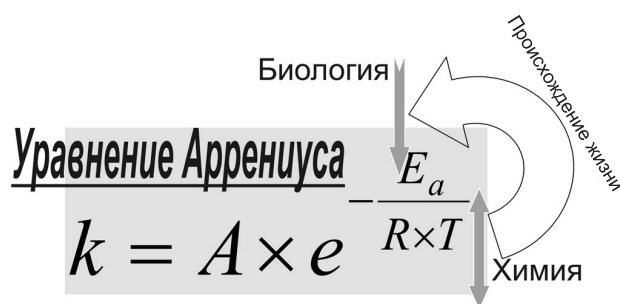


Рис. 3. Смена переменных в уравнении Аррениуса при переходе от молекулярных к мультимолекулярным пребиотическим объектам

ленную когорту одинаковых объектов, возникших практически одновременно и существующих при постоянных условиях в объеме, намного превышающем их размеры. Объекты накапливают повреждения, например из-за окисления их компонентов, причем это накопление в некотором диапазоне времени близко к линейному, и могут распадаться из-за сочетания разных флуктуаций, как-то температурных, осмотических, механических и т. д. Разумно предположить, что более сильные результирующие флуктуации являются результатом совпадения большего числа частных флуктуаций, поэтому такие совпадения случаются реже. Мы хотим установить возможно точнее, как частота разрушительных флуктуаций зависит от их силы. Если допустить, в первом приближении, что устойчивость объектов к разрушительным силам линейно снижается по мере накопления повреждений, то все, что нужно для ответа на поставленный вопрос, это исследовать, как число распадов объектов за заданное время зависит от возраста объектов.

Адекватным воплощением этого эксперимента было бы исследование кинетики распада липосом в условиях контролируемого перекисного окисления их мембран. Самым близким аналогом этого эксперимента, найденным в литературе, было исследование культивируемых постмитотических клеток (нейронов), которые накапливали продукты перекисного окисления липидов и вымирали все укоряющимся образом, который был аппроксимирован экспонентой [10].

Установив в таком эксперименте, что зависимость вымирания объектов от возраста является экспоненциальной, экспериментатор установит закон распределения объектов по силе претерпеваемых ими разрушительных воздействий, и сделает это чисто эмпирически. Газовые законы тоже были установлены Шарлем и Бойлем чисто эмпирически. Даже если их можно вывести из более общих

положений термодинамики и статистической механики, они, будучи открытыми опытным путем, не перестают быть законами природы. То же уравнение Аррениуса было выведено автором из распределения Максвелла—Больцмана, но мотивирована эта работа была эмпирическим правилом Вант-Гоффа: примерно экспоненциальной зависимостью скорости химических реакций от температуры по Цельсию в умеренных диапазонах. Выше были упомянуты сообщения о соблюдении этого правила даже дрозофилами. Сейчас студенты, пользуясь современными методами, могут определять, например, зависимость скорости распада ацетилсалициловой кислоты от температуры, убеждаясь в экспоненциальном характере распределения молекул по их энергии. Если бы эти методы были доступны Вант-Гоффу, то и уравнение Аррениуса было бы установлено опытным путем. Стало бы оно от этого хуже?

Вот это, в сущности, и сделал Б. Гомпертц. Исследуя смертность в человеческих популяциях в возрастном периоде, когда снижение функциональных способностей людей оказалось близким к линейному, Гомпертц открыл закон распределения живых объектов по силе воздействий, способных вызвать их смерть. Возраст здесь является всего лишь наблюдаемым коррелятом ненаблюдаемой уязвимости объектов этим воздействиям. Таким образом, закон Гомпертца можно рассматривать как закон трансляции изменений устойчивости к причинам смерти (будем называть это жизнеспособностью) в изменения смертности. При такой трактовке не закон Гомпертца выводится из **ненаблюдаемого** экспоненциального распределения флуктуаций по их величине (которое, в свою очередь, может быть обосновано какими-либо более общими принципами или метафорическим переносом), а экспоненциальное распределение флуктуаций выводится из **наблюдаемого** характера роста смертности, который приближается к экспоненциальному по мере избавления от факторов, которые могут исказить эту форму. В частности, смертность со временем может меняться строго по экспоненте только в строго однородных популяциях в строго стационарных условиях, и только если устойчивость к флуктуациям меняется со временем строго линейно. Но, вообще говоря, ход этого изменения может быть самым разным, возможен даже рост жизнеспособности, например, во время развития. Этот рост должен приводить к снижению смертности, причем зависимость этого снижения от времени определяется помещением функции, описы-

вающей повышение жизнеспособности, на место показателя степени.

Так мы приходим к обобщенному закону Гомпертца:  $\mu(t) = \Lambda \times e^{-E(t)}$ , частным случаем которого при линейном снижении  $E$  является каноническая форма  $\mu = \Lambda \times e^{-(E_0 - \gamma t)} = \Lambda e^{-E_0} \times e^{\gamma t} = \lambda \times e^{\gamma t}$ . Формально это похоже на то, что было предложено в [51]: смертность в возрасте  $t$  определяется произведением исходной смертности (масштабирующий фактор) и любой подходящей, по каким-либо соображениям, функции  $f(t)$  (формообразующий фактор). Из вышеприведенных соображений следует, что  $f(t)$  должна, по своей сути, иметь форму  $\exp[-E(t)]$ . Кроме того, приведены аргументы [6, 26] в пользу того, чтобы считать суть мэйкхемовского параметра  $C$  состоящей не в том, что он постоянен, а в том, что он отражает действие факторов среды, которым данные организмы в принципе не способны противостоять. Но эти факторы могут меняться с возрастом, например, из-за того, что стареющие организмы теряют подвижность, и диапазон условий их существования сужается.

Так возникает обобщенный закон Гомпертца—Мэйкхема (ОГМ):

$$\mu(t) = C(t) + \Lambda \times e^{-E(t)}, \quad (4)$$

где действие в принципе непреодолимых причин смерти отражается параметром  $C(t)$ , а действие преодолимых причин смерти отражается членом  $\Lambda \times e^{-E(t)}$ . Дальнейшие уточнения могут включать в себя, например, предположение, что  $\Lambda$  каким-либо образом зависит от возраста и/или что параметры уравнения (4) взаимосвязаны; например, логично допустить существование связи между  $C$  и  $\Lambda$ , поскольку они отражают разные аспекты вредности одной и той же среды.

Отношение к ОГМ как к истинному закону природы означает биологическую несостоятельность моделей, ядро которых основано на других функциях. В то же время, такое отношение не исключает любых нелинейных изменений жизнеспособности, которые должны быть отражены показателем степени в ОГМ, транслирующим эти изменения в изменения смертности, и допускает любые композиционные объяснения кинетики смертности и дожития в гетерогенных популяциях, в каком-либо случае можно заменять параметры ОГМ обоснованными распределениями или комбинировать несколько моделей, основанных на ОГМ. Также из этого отношения следует, что именно кинетика смертности, а не продолжительность жизни является первичным объектом экс-

периментальных манипуляций исследователей и извечного эксперимента, производимого с живыми существами природой.

Поскольку популяции, с одной стороны, состоят из отдельных организмов, а с другой, являются объектом действия естественного отбора в эволюции, приводящей к повышению устойчивости популяций, пусть даже за счет продолжительности жизни отдельных организмов, популяционные проявления старения, которые отражает ОГМ, могут служить объединяющим началом для общей теории старения и продолжительности жизни, включающей молекулярно-биологические, физиологические и эволюционные аспекты, трактуемые многочисленными частными теориями.

При всей многочисленности этих теорий, их можно отнести к нескольким основным категориям. Ближайшая в данном контексте представляет собой проявления старения на уровне популяций. Альтернативными вариантами здесь являются допущения, что динамике смертности соответствует (обобщенной) модель Гомпертца—Мэйкхема или же Вейбулла или одной из многочисленных моделей, используемых в демографии. Кроме того, теории, относящиеся к этой категории, должны объяснять причины выхода смертности на плато в поздних возрастах и причины существования так называемого компенсационного эффекта смертности, наблюдаемого при сравнении разных популяций или когорт одного вида: чем ниже исходная смертность (выше исходная жизнеспособность), тем быстрее нарастает смертность (снижается жизнеспособность) по мере старения [2, 6, 32, 46]. Эти вопросы будут рассмотрены в продолжении этой статьи [3].

Другая категория теорий представляет базовые механизмы старения, общие для всех видов. Основной альтернативой здесь является признание специальной программы старения или признание того, что старение является результатом взаимодействия многочисленных стохастических процессов.

Еще одна категория включает проявления базовых механизмов в конкретных биологических видах, представляющих по каким-либо причинам особый интерес, — это, в первую очередь, люди. Сюда входят относительная роль активных форм кислорода, карбонильных соединений, соматических мутаций, поперечных сшивок во внеклеточном матриксе; механизмы развития типовой возрастной патологии, как-то атеросклероза, болезни Альцгеймера; механизмы менопаузы и т. д.

Наконец, еще одной темой является эволюционное происхождение всего вышперечисленного — вспомним максиму Т. Добжанского в подразделе 1.

Анализ соответствия частных теорий с другими теориями, относящимися к той же проблеме, и с более общими концепциями, включающими эту проблему, рекомендован для геронтологии в [4, 38]. Он может служить альтернативой практической значимости или критическим экспериментам в качестве критериев истины и быть особенно полезным, когда разные аспекты данного явления описываются конкурирующими концепциями, а эмпирические данные не только хронически недостаточны для выбора между ними, но, фактически, усиливают замешательство из-за своего непомерного количества, как это имеет место в геронтологии, которая явно перенасыщена как фактами, так и теориями самого разного свойства [1]. Теория, в которую непротиворечиво вписывается возможно большее число описаний разных аспектов данного явления и которая сама лучше вписывается в более общую перспективу, скорее окажется адекватной реальности и, в конечном счете, более продуктивной или, хотя бы, менее дезориентирующей, чем любая концепция, которая предлагает простые решения в пределах постулированной применимости, но при этом несообразна ни с чем, кроме себя. Состоятельность обобщенного закона Гомпертца—Мэйкхема с этих позиций будет рассмотрена в продолжении статьи [3].

## Литература

1. Анисимов В. Н., Соловьев М. В. Эволюция концепций в геронтологии. СПб.: Эскулап, 1999. С. 1–129.
2. Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С. Биология продолжительности жизни. М: Наука, 1991. С. 1–280.
3. Голубев А. Г. Проблемы обсуждения вопроса о возможности подходов к построению общей теории старения. II. Параметаболическая теория старения // Успехи геронтол. 2009. № 2 (в печати).
4. Голубев А. Г. Взаимная совместимость представлений о старении и продолжительности жизни, их механизмах и проявлениях на уровне организма и популяции и их эволюции // Успехи геронтол. 1997. Вып. 1. С. 25–34.
5. Голубев А. Г. Понимание старения // Успехи геронтол. 2004. Вып. 15. С. 133–138.
6. Голубев А. Г. Численное моделирование идеальных когорт стареющих организмов при соблюдении закона Гомпертца—Мэйкхема и корреляции Стрелера—Милдвана // Успехи геронтол. 2004. Вып. 15. С. 36–50.
7. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Математическое моделирование в геронтологии — стратегические перспективы // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 149–165.
8. Общественная организация «За увеличение продолжительности жизни»: Информ. бюл. «Наука против старения» // Газета для тех, кто хочет жить. 2008.

9. Хасанов Р. Х. Основы технической эксплуатации автомобилей. Оренбург: Изд-во Оренбург. гос. ун-та, 2003. С. 1–192.
10. Aksenova M. V., Aksenov M. Y., Markesbery W. R., Butterfield D. A. Aging in a dish: age-dependent changes of neuronal survival, protein oxidation, and creatine kinase BB expression in long-term hippocampal cell culture // *J. Neurosci. Res.* 1999. Vol. 58. P. 308–317.
11. Bass T. M., Weinkove D., Houthoofd K. et al. Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* // *Mech. Aging Dev.* 2007. Vol. 128. P. 546–552.
12. Baur J. A., Pearson K. J., Price N. L. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet // *Nature.* 2006. Vol. 444. P. 337–342.
13. Bonneux L. Benjamin Gompertz revisited // *Europ. J. Epidemiol.* 2003. Vol. 1. № 8. P. 471–472.
14. Brody S. The kinetics of senescence // *J. gen. Physiol.* 1924. Vol. 6. P. 245–257.
15. Brown T. L. The metaphorical foundations of chemical explanations // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003. Vol. 988. P. 209–216.
16. Carey J. R. Life span: A conceptual overview // *Population and Development Review.* 2003. Vol. 29, Supplement: Life Span: Evolutionary, Ecological, and Demographic Perspectives. P. 1–18.
17. Carnes B. A., Olshansky S. J. Heterogeneity and its biodemographic implications for longevity and mortality // *Exp. Geront.* 2001. Vol. 36. P. 419–430.
18. Carnes B. A., Olshansky S. J., Grahn D. Continuing the search for a law of mortality // *Population and Development Review.* 1996. Vol. 22. P. 231–264.
19. De Gray A. D. The foreseeability of real antiaging medicine: focusing the debate // *Exp. Geront.* 2003. Vol. 38. P. 927–934.
20. De Paepe M., Taddei F. Viruses' life history: towards a mechanistic basis of a trade-off between survival and reproduction among phages // *PLoS Biology.* 2006. Vol. 4. P. 1248–1256. DOI: 10.1371/journal.pbio.0040193.
21. Erkmen O. Mathematical modeling of *Salmonella typhimurium* inactivation under high hydrostatic pressure at different temperatures // *Food and Bioprocess Technology.* 2008. doi:10.1016/j.fbp.2008.05.002.
22. Fries J. F. Compression of morbidity in the elderly // *Vaccine.* 2000. Vol. 18. P. 1584–1589.
23. Gavrillov L. A., Gavrillova N. S. Evolutionary theories of aging and longevity // *The Scientific Wld J.* 2002. Vol. 2. P. 339–356 DOI 10.1100/tsw.2002.96.
24. Gavrillov L. A., Gavrillova N. S. The reliability theory of aging and longevity // *J. Theor. Biol.* 2001. Vol. 213. P. 527–545.
25. Goldwasser L. The biodemography of life span: resources, allocation and metabolism. *Trends in Ecology & Evolution*, 2001. Vol. 16. P. 536–538.
26. Golubev A. Does Makeham make sense? // *Biogerontology.* 2004. Vol. 5. P. 159–167.
27. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new model of determining life contingencies // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. A.* 1825. Vol. 115. P. 513–585.
28. Immortality Institute. *The Scientific Conquest of Death: Essays on Infinite Lifespans.* Buenos Aires: LibrosEnRed, 2004. P. 1–296.
29. Kannisto V. Chapter 5. Central and dispersion indicators of individual life duration: new methods // J.-M. Robine et al. (eds.). *Human Longevity, Individual Life Duration, and the Growth of the Oldest-Old Population*, Springer, 2006. P. 111–129.
30. Lakoff G., Johnson M. *Metaphors We Live By.* University of Chicago Press, Chicago: 1980. (Перевод на русский доступен на сайте <http://www.philology.ru/linguistics1/lakoff-johnson-90.htm>)
31. Makeham W. M. On the law of mortality and the construction of annuity tables // *J. Inst. Actuaries.* 1860. Vol. 8. P. 301–310.
32. Milne E. M. G. The natural distribution of survival // *J. Theor. Biol.* 2008. Vol. 255. P.223–236.
33. Morley J. E. The aging athlete // *J. Geront. Med. Sciences.* 2000. Vol. 55A. P. M627–M629.
34. Nurse P. The ends of understanding // *Nature.* 1997. Vol. 387. P. 657.
35. Olshansky S. J., Carnes B. A., Brody J. A biodemographic interpretation of life span // *Population and Development Review.* 2002. Vol. 28. P. 501–513.
36. Olshansky S. J., Carnes B. A. Ever since Gompertz // *Demography.* 1997. Vol. 34. P. 1–15.
37. Orgel L. E. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging // *Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A.* 1963. Vol. 49. P. 517–521.
38. Pletcher S. D., Neuhauser C. Biological aging — criteria for modeling and a new mechanistic model // *J. of Modern Physics C.* 2000. Vol. 11. P. 525–546.
39. Rauser C. L., Mueller L. D., Rose M. R. The evolution of late life // *Aging Res. Rev.* 2006. Vol. 5. P. 14–32.
40. Rose M. R., Rauser C. L., Mueller L. D., Benford G. A revolution for aging research // *Biogerontology.* 2006. Vol. 7. P. 269–277.
41. Sacher G. A., Trucco E. On the statistical nature of mortality, with special reference to chronic radiation mortality // *Radiology.* 1956. Vol. 67. P. 250–257.
42. Skulachev V. P. The programmed death phenomena, aging, and the Samurai law of biology // *Exp. Geront.* 2001. Vol. 36. P. 995–1024.
43. Steinsaltz D. R., Goldwasser L. Aging and total quality management: extending the reliability metaphor for longevity // *Evolutionary Ecology Res.* 2006. Vol. 8. P. 1445–1459.
44. Steinsaltz D. R., Wachter K. W. Understanding mortality rate deceleration and heterogeneity // *Mathematical Population Studies.* 2006. Vol. 13. P. 19–37.
45. Steinsaltz S., Evans S. N. Markov mortality models: Implications of quasistationarity and initial distributions // *Theoretical Population Biology.* 2004. Vol. 65. P. 319–337.
46. Strehler B. L., Mildvan A. S. General theory of mortality and aging // *Science.* 1960. Vol. 132. P. 14–21.
47. Strehler B. L. Understanding aging // *Methods in Molec. Med.* 2000. Vol.38. P. 1–19.
48. Tabeau E. A review of demographic forecasting models for mortality // E. Tabeau et al. (eds.). *Forecasting Mortality in Developed Countries*, Kluwer Academic Publishers, 2001. P. 1–32.
49. Tenenbein A., Vanderhoof I. T. New mathematical laws of select and ultimate mortality // *Trans. Soc. of Actuaries.* 1980. Vol. 32. P. 119–170.
50. Vaupel J. W., Carey J. R., Christensen K. et al. Biodemographic trajectories of longevity // *Science.* 1998. Vol. 280. P. 855–860.
51. Vaupel J. W., Manton K. G., Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality // *Demography.* 1979. Vol. 16. P. 439–454.
52. Wachter K. W. Hazard curves and life span prospects // *Population and Development Review.* 2003. Vol. 29, Supplement: Life Span: Evolutionary, Ecological, and Demographic Perspectives. P. 270–291.
53. Wadman M. Them and us no longer // *Nature.* 2006. Vol. 439. P. 779–780.
54. Willekens F. Gompertz in Context: the Gompertz and related distributions // E. Tabeau et al. (eds.). *Forecasting Mortality in Developed Countries*, Kluwer Academic Publishers, 2001. P. 105–126.
55. Williams G. C. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // *Evolution.* 1957. Vol. 11. P. 398–411.

56. Williams G. C. The Tithonus error in modern gerontology // Quart. Rev. Biol. 1999. Vol. 74. P. 405–417.
57. Wilmoth J. R. On the relationship between period and cohort mortality // Demographic Res. 2005. Vol. 13. P. 231–280.
58. Wilmoth J. R., Deegan L. J., Lundstrom H., Horiuchi S. Increase of maximum life-span in Sweden, 1861–1999 // Science. 2000. Vol. 289. P. 2366–2368.
59. Wilson D. L. Commentary: Survival of *C.elegans* in axenic culture // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 1998. Vol. 53A. P. B406.
60. Yashin A. I., Vaupel J. W., Iachine I. A. A duality in aging: the equivalence of mortality models based on radically different concepts // Mech. Aging Dev. 1994. Vol. 74. P. 1–14.
61. Yen K., Steinsaltz D., Mobbs C. V. Validated analysis of mortality rates demonstrates distinct genetic mechanisms that influence lifespan // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. P. 1044–1051.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 60–73

A. G. Golubev

THE ISSUE OF FEASIBILITY OF A GENERAL THEORY OF AGING  
I. GENERALIZED GOMPERTZ–MAKEHAM LAW

Institute of Experimental Medicine, 12 ul. Akad. Pavlova, St.-Petersburg 197376, Russia; e-mail: alalal@rol.ru

Aging and longevity are interrelated so intimately that they should be treated with a unified theory. The longevity of every single cohort of living beings is determined by the rate of their dying-out. In most cases, mortality rates increase in accelerated fashions to reach values making the bulk of each finite cohort completely exhausted within a relatively narrow time interval shifted to the end of its resulting lifespan. Among simple functions with biologically interpretable parameters, the best fit to this pattern is demonstrated by the Gompertz–Makeham Law (GML):  $\mu=C+\lambda \times e^{\nu \times t}$ . A generalized form of GML  $\mu=C(t)+\Lambda \times e^{-E(t)}$  is suggested and interpreted as a law of the dependency of mortality upon vitality rather than on age. It is reduced to the conventional GML when  $E$  depends linearly on  $t$ , that the age is an observable correlate of unobservable vitality.  $C(t)$  captures the inherently irresistible causes of death. The generalized GML can accommodate any mode of age-dependent functional decline, which should be placed into the exponent index to be translated into changes in mortality rate, and is compatible with any sort of cohort heterogeneity, which may be captured by substituting of GML parameters with relevant distributions or by combining of several generalized GML models. The generalized GML is suggested to result from the origin of life from the chemical world, which was associated with the transition of the role of the main variable in the Arrhenius equation  $k=A \times \exp[-E_a/(R \times T)]$  for the dependency of chemical disintegration on temperature from  $T$  to  $E_a$  upon the transition from molecular to multimolecular prebiotic entities. Thus, the generalized GML is not a result of biological evolution but is a sort of chemical legacy of biology, which makes an important condition for life to evolve.

**Key words:** aging, mortality, longevity, epistemology

*Ю. И. Кирова, В. Б. Бородулин*

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЕДИНОЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ. ЧАСТЬ II. Аэробный статус клетки, устойчивость к гипоксии и пролиферация

Саратовский государственный медицинский университет Росздрава, 410012 Саратов, ул. Б. Казачья, 112;  
e-mail: borodulinvb@mail.ru

В области исследований энергетического обмена нормальных и малигнизированных тканей накоплен богатейший экспериментальный материал. Исследованы молекулярные механизмы клеточного дыхания, кислородного метаболизма в условиях нормальной оксигенации и гипоксии, а также роль антиоксидантной системы в координации реакций терминального окисления. Несмотря на принципиальное сходство энергообразующих процессов в клетках организма, недопустимо выделять системы энергообеспечения из общего ряда тканевых различий, касающихся динамики клеточного цикла, морфоструктурных характеристик, метаболических, изоферментных особенностей. В статье рассматриваются различия в молекулярных механизмах дыхания для клеток с разной протяженностью поверхности, составляющие основу не только разноэффективной утилизации кислорода, но и выраженных различий в гипоксирезистентности и пролиферативной активности.

**Ключевые слова:** абсолютно аэробные клетки, условно-аэробные клетки, дыхательные ферменты митохондрий, цитохромоксидаза, альтернативная оксидаза, устойчивость к гипоксии, пероксидный метаболизм кислорода, метилирование ДНК, пролиферация, персистирующая тканевая гипоксия, малигнизация

### Абсолютно аэробные «макроцитарные» популяции

Клетки организма, составляющие высоко специализированные и функционально уникальные ткани, различаются интенсивностью энергетических процессов, субстратами окисления, устойчивостью к гипоксии. Анализируя всю совокупность гистологических, метаболических и функциональных характеристик клеточных популяций организма, можно выделить две категории клеточных образований.

К первой категории принадлежат статичные клеточные популяции — высоко специализированные клетки, дифференцирование которых осуществляется в пренатальном периоде. В постнатальном периоде онтогенеза дифференцирование завершается, клеточные деления не происходят, возможна лишь репарация, апоптоз или некроз. Такие клетки

одноядерные, характеризуются облигатным аэробным обменом и крайне низкой устойчивостью к гипоксии. Типичными представителями являются нейроны и кардиомиоциты. Их клеточная поверхность отличается феноменальной протяженностью: диаметр кардиомиоцитов достигает 25 мкм, длина — 150 мкм; диаметр нейронов изменяется от 5 до 100 мкм, длина — от 0,1 мм до 1 мм и более [29]. Учитывая определяющую роль развитой клеточной поверхности в метаболизме и функциональной активности таких клеток, популяции нейронов и кардиомиоцитов в дальнейшем будут именоваться «макроцитарными».

В рамках нашей статьи мы сознательно абстрагируемся от обсуждения связей между размерами клеток и специфическими функциональными характеристиками, такими как возбудимость, проводимость, сократимость. Объектом нашего внимания является взаимосвязь между размером клетки, выраженностью аэробного метаболизма, устойчивостью к гипоксии и пролиферацией. Исходной точкой в исследовании этих взаимосвязей является сверхпротяженная «макроскопическая» клеточная поверхность, которая рассматривается, прежде всего, как первичная кислородвоспринимающая мембрана. Сверхразвитая клеточная поверхность является главным морфоструктурным обоснованием эффективной акцепции кислорода из межклеточной среды. «Макроцитарные» клеточные популяции объективно составляют вершину в иерархии аэробных клеток организма, удерживают неоспоримый приоритет главных утилизаторов кислорода. Так, скорость метаболической трансформации кислорода в кардиомиоцитах изменяется от 10 мл на 100 г/мин в покое до 100 мл на 100 г/мин в период напряженной работы [41, 56]. Сердце является одним из наиболее интенсивно работаю-

щих органов и поглощает, в среднем, около 10 % всего кислорода, потребляемого организмом, при этом относительная масса сердца составляет около 0,5 % от массы тела [1, 12]. Нейроны утилизируют до 20 % кислорода, поступающего в организм при общей массе, не превышающей 2 % от массы тела. Потребление кислорода нейронами в покое и при максимальной нагрузке изменяется незначительно и составляет около 5 мл на 100 г/мин [21]. Для сравнения: скорость утилизации кислорода другими клетками организма не превышает 1 мл на 100 г/мин [3]. Obligатный аэробный статус «макроцитарных» клеточных популяций позволяет им интенсивно утилизировать недоокисленные интермедиаты других тканей — лактат, пируват, кетоновые тела. Таким образом, «макроцитарные» клеточные популяции обладают первичным морфологическим преимуществом в конкуренции за главный энергоопределяющий фактор аэробных биосистем — кислород.

Вторым необходимым условием успешной акцепции кислорода является низкое парциальное давление кислорода в цитоплазме и матриксе митохондрий — главных кислородутилизующих органелл клетки. К настоящему времени в литературе, посвященной тканевому дыханию, накоплено немало разрозненных данных, свидетельствующих о значительных различиях, затрагивающих молекулярную архитектуру мембранных преобразователей энергии. Известно, что митохондрии морфологически гетерогенны в разных тканях и даже в одиночной клетке. Митохондрии формируют группы из одиночных органелл в участках наибольшего потребления энергии, способны к делению, изменению размеров и формы, набуханию и сокращению, перемещению в клетке [13]. В кардиомиоцитах митохондрии связаны межмитохондриальными контактами и функционируют как единая энергопродуцирующая система [19]. В «макроцитарных» клеточных популяциях митохондрии многочисленны, формируют при посредстве межмитохондриальных контактов структурно объединенные ансамбли [29]. Не вызывает сомнений тот факт, что цитохромы и, прежде всего, цитохромоксидаза играют ключевую роль в повышении интенсивности дыхания митохондрий. Цитохромоксидаза обеспечивает эффективное «срабатывание» кислорода в инертную для биологического окисления воду. Именно цитохромоксидаза определяет эффективное снижение парциального давления кислорода в высокоаэробных клетках и составляет основу механизма интенсивной элиминации

кислорода из крови, основанной на разнице парциальных давлений [22]. В облигатно-аэробных клетках удельное содержание и активность цитохромоксидазы достоверно выше, чем в условно-аэробных. Причиной является количественное преобладание митохондрий, их качественные отличия в виде большей протяженности внутренней мембраны и количественно большего содержания дыхательных цепей и собственно цитохромоксидазы. При условии адекватной обеспеченности кислородом облигатно-аэробные «макроцитарные» ткани характеризуются медленной сменой популяций митохондрий. По некоторым оценкам, цикл обновления митохондриальной фракции нейронов составляет не менее 2 лет, по другим данным — цикл митохондрий в облигатно-аэробных тканях сопоставим с циклом клетки [13]. Вероятно, стабильность главных кислородутилизующих органелл обусловлена в высокой степени константным характером кислородной обеспеченности. Имеются данные о существовании нескольких изоформ дыхательных ферментов, генная экспрессия которых находится в зависимости от концентрации кислорода. Введено понятие об «аэробных» и «гипоксических» генах. Для каждой ткани существует собственная пороговая величина оксигенации, ниже которой экспрессия ферментов терминального участка дыхательной цепи не происходит [19]. В классической монографии «Митохондрия» А. Ленинджер отмечает, что «...на сдвиг окислительных процессов, изменение отношения  $[АТФ]/[АДФ] \times [Ф_n]$  митохондрии реагируют изменением скорости синтеза не только самого АТФ, но и тех ферментов, которые участвуют в этом синтезе». Доказано, что спектр и количество митохондриальных белков, а следовательно морфоструктурные и функциональные особенности митохондрий, значительно варьируют в разных тканях, однако механизмы таких клеточно-специфичных отличий остаются невыясненными [52].

Третьим условием, определяющим облигатный аэробный статус «макроцитарных» клеточных популяций, является эффект «снятого» дыхательного контроля. АТФ тратится с огромной скоростью, так что окислительные метаболические циклы матрикса митохондрий в аэробных условиях практически не лимитированы. В кардиомиоцитах примерно 10–15 % всей энергии расходуется на поддержание трансмембранного потенциала и возбудимости, которые зависят от работы мембранных транспортных белков. Они транспор-

тируют катионы против концентрационного градиента, к их числу относятся  $Na^+$ - $K^+$ -АТФаза сарколеммы, перемещающая ионы  $Na^+$  наружу, а  $K^+$  — внутрь клеток, и  $Ca^{2+}$ -АТФаза, транспортирующая ионы  $Ca^{2+}$  во внутриклеточное депо — саркоплазматический ретикулум. Как известно, повышение уровня  $Ca^{2+}$  в миоплазме вызывает сокращение миофибрилл, а АТФ-зависимое удаление — расслабление миофибрилл. Остальная часть энергии используется для поддержания некоторых АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов сарколеммы в закрытом состоянии, а также для разных синтетических реакций в клетках [9, 56]. В нейронах свыше 50 % АТФ тратится для генерации потенциала покоя, что эквивалентно поддержанию сознания [21]. Еще один специфический путь затраты АТФ имеет непосредственное отношение к пролиферации клеток. Это ядерный процесс метилирования ДНК. Обязательным минорным основанием всех животных клеток является 5-метилцитозин. Выявляемые в ДНК и РНК минорные нуклеотиды возникают путем избирательного метилирования обычных оснований на полинуклеотидном уровне. Метилирование нуклеиновых кислот в клетке осуществляется с помощью S-аденозилметионина (SAM). SAM образуется из АТФ и метионина с помощью S-аденозилметионинсинтетазы. Количество SAM, как производного АТФ, и выраженность процессов метилирования ДНК может рассматриваться как показатель состоятельности энергопродуцирующих систем клетки. Введение в структуру нуклеиновых кислот гидрофобных  $CH_3$ -групп вызывает существенные изменения стерического и электронного характера, что находит отражение в изменении биологических свойств нуклеиновых кислот. Метилирование пиримидинов в 5-м положении способствует возникновению упорядоченной конформации у одноцепочечных полимеров и значительно стабилизирует двутяжевые полинуклеотиды. По сравнению с ДНК мышц, печени, почек, селезенки, самым высоким уровнем метилирования *in vivo* обладает ДНК головного мозга. За исключением содержания МЦ, до сих пор не выяснено других тканевых различий в ДНК [2, 26]. Выявление тканевой специфичности (разнокачественности) метилирования ДНК согласуется с представлениями о возможной роли этой ферментативной модификации ДНК в клеточной пролиферации. Согласно этому представлению, высокоаэробные клетки с развитой клеточной поверхностью и эффективной энергетикой характе-

ризуются наивысшей степенью метилирования, а значит, стабильности ДНК. Уменьшение клеточной поверхности означает для клетки снижение оксигенации и эффективности аэробной энергетики, а как следствие — снижается степень метилирования ДНК, утрачивается стабильность ядерных нуклеопротеидов, возникают условия для репликации и клеточного деления.

Однако снижение оксигенации при сохранении ультрадифференцированной «макроцитарной» морфологии означает глубокую и необратимую дезорганизацию клеточного метаболизма, приводящую к апоптозу или к некрозу. Последовательность изменений в клетке в результате прекращения доступа кислорода (аноксии) одинакова для самых разных тканей: снижается уровень АТФ, в цитоплазме клетки появляется  $Ca^{2+}$ , активируются гидролитические ферменты, в том числе фермент фосфолипаза  $A_2$  митохондрий. Происходит гидролиз митохондриальных фосфолипидов, нарушаются барьерные свойства митохондриальной мембраны, происходит набухание и необратимое повреждение митохондрий, наступает клеточная гибель [5, 7, 10, 28]. Можно считать, что развитие повреждения клеток при гипоксии проходит через одни и те же стадии во всех клетках организма, но с разной скоростью. Для мозга скорость дезинтегративных процессов максимальна. Таким образом, абсолютно аэробные клеточные популяции снабжены совершенными морфогенетическими механизмами для эффективной утилизации кислорода, поддерживают функциональную активность и структурную целостность только в условиях непрерывной и достаточной для цитохромоксидазной активности оксигенации. Такой тип высокоэффективного клеточного дыхания, который целиком определяется активностью и количеством гемсодержащей цитохромоксидазы, может быть назван «цитохромным», или «геминовым». В условиях гипоксии «макроцитарные» популяции оказываются лишенными устойчивых молекулярных механизмов дыхания, развитых в условно-аэробных тканях и определяющих высокую гипоксирезистентность последних.

### Условно-аэробные «микроцитарные» популяции

«Микроцитарные» клеточные популяции (эпителиальные клетки, фиброциты, гепатоциты и т. д.) формируют условно-аэробные ткани, которые осуществляют дыхание при сниженной обеспеченности кислородом, характеризуются

более или менее выраженной пролиферативной активностью и высокой устойчивостью к гипоксии. В них отмечается высокая скорость обновления популяций митохондрий. Например, в клетках печени полное обновление митохондрий осуществляется за 6 дней. Вероятно, в этом проявляется тонкий механизм адаптации к смене обеспеченности кислородом. Происходит изоферментная «подстройка» дыхания митохондрий к изменяющимся условиям оксигенации. Следует отметить, что митохондрии условно-аэробных тканей отличаются меньшей протяженностью внутренней мембраны и меньшим, в сравнении с высокоаэробными тканями, содержанием цитохромоксидазы [19, 29].

Принципиальной характеристикой условно-аэробных тканей является способность к интенсивной генерации пероксида водорода — эндогенного пула кислорода. Причем устойчивость клеточной энергетики к гипоксии определяется, в первую очередь, эффективностью пероксидпродуцирующих систем клетки. Известно, что в условиях дисфункции геминового сегмента дыхательной цепи сохраняется активность «флавинового аутооксидабельного фермента», который поддерживает низкоеффективное клеточное дыхание. «Флавиновое» цианидрезистентное дыхание изучалось еще на заре биоэнергетики Варбургом и было постулировано как главный молекулярный механизм дыхания раковых клеток. Действительно, одним из критериев злокачественности клеток является их стабильно низкая утилизация кислорода как при 10 %, так и при 95 % насыщении клеток кислородом [30]. Подобный феномен (отрицательный эффект Пастера) объясняют дефектами обмена гемопroteинов (порфиринов) [54]. Механизм «флавинового» дыхания обеспечивается сопряженной работой первого и второго дыхательных ансамблей. Электроны поступают от пиридинового дегидрогеназы через флавиновую дегидрогеназу на убихинон. От восстановленного убихинона происходит «обратный» транспорт электронов на кислород при участии флавиновой сукцинатдегидрогеназы или, в этих условиях, сукцинатоксидазы. При этом, по мнению большинства авторов, образуется супероксидный анион-радикал, который под действием супероксиддисмутазы восстанавливается до пероксида водорода. Таким образом, при снижении функциональной активности геминового сегмента дыхательной цепи (низкое парциальное давление кислорода) сопряженная работа сукцинатдегидрогеназы и супероксиддисмутазы является одним из

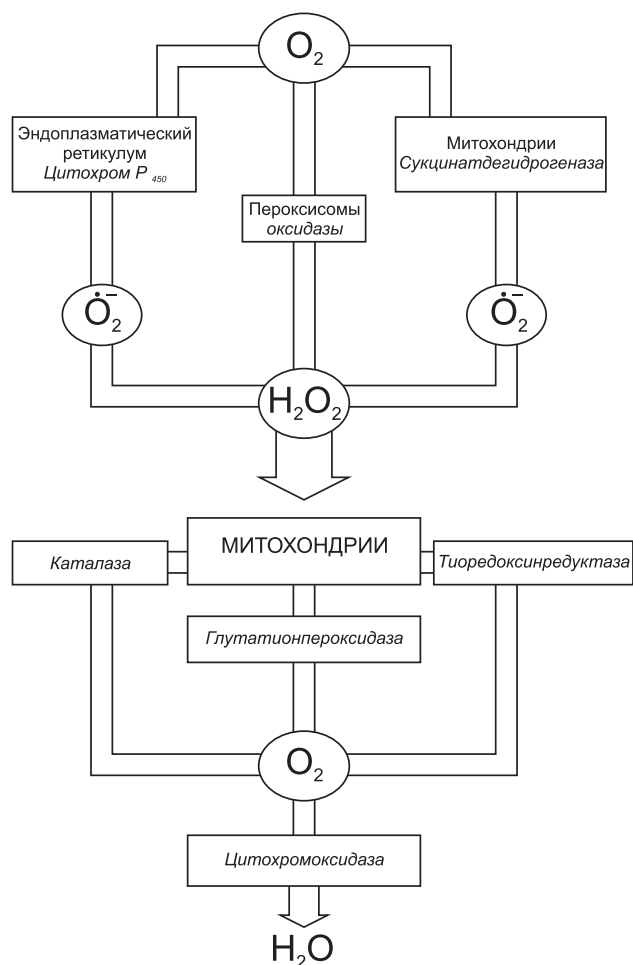
генеральных механизмов пополнения пероксидного пула кислорода [36, 48].

Отдельного обсуждения заслуживает изучение активности альтернативной флавиновой оксидазы у низших организмов (бактерий, водорослей, грибов) и высших растений. При снижении оксигенации клеток сохраняется стабильная активность альтернативной флавиновой оксидазы, осуществляющей окисление гидрохинона, сопряженное с восстановлением кислорода до пероксида водорода [17, 32]. В 90-е гг. XX в. несколькими независимыми лабораториями было проведено выделение олигомерной флавиновой оксидазы, которую также определяют как разобщающую альтернативную оксидазу, учитывая перенос протонов от гидрохинона в матрикс митохондрий на кислород [38, 40, 42, 44, 49, 51, 55, 58]. Таким образом, флавиновое альтернативное дыхание низших организмов осуществляется в условиях критического снижения концентрации кислорода и сохраняет свои принципиальные черты у высших организмов и раковых клеток в виде цианидрезистентного дыхания.

Наряду с митохондриями, в клетках высших и низших организмов функционирует еще один мощный кислородутилизирующий аппарат, с высокой интенсивностью продуцирующий пероксидный пул кислорода. Таким субклеточным аппаратом, составляющим центральное звено в пероксидном метаболизме, являются пероксисомы. Их узкая специализация ограничивается окислительными реакциями, сопряженными с образованием пероксида водорода. Ферментный состав включает флавиновые оксидазы *D*- и *L*-аминокислот, уратоксидазу, которые восстанавливают кислород до пероксида водорода. Центральным ферментом пероксисом является каталаза, на долю которой приходится свыше 40 % от общего белка пероксисом. Каталаза осуществляет восстановление пероксида водорода до воды, при этом субстратами окисления являются фенолы, муравьиная кислота, формальдегид, спирты. До 50 % этилового спирта подвергается в пероксисомах каталазному окислению до ацетальдегида. Следует отметить, что антиоксидантная (антиперекисная) активность каталазы в пероксисомах является вторичной и проявляется лишь при значительном увеличении содержания пероксида водорода [18, 20].

Наиболее высокое содержание пероксисом характерно для клеток печени и почек. Общее количество пероксидгенерирующих органелл может достигать 5000 и более. Количество пероксисом

может быстро увеличиваться при неблагоприятных воздействиях, влиянии сниженных температур, токсических веществ, гипоксии, дефиците в клетке субстратов окисления [37]. Таким образом, можно предположить, что в клеточных популяциях, характеризующихся сниженной потребностью в кислороде и повышенной устойчивостью к условиям гипоксии и аноксии, одним из механизмов адаптации является генерация лабильного пероксидного пула кислорода [33, 34]. Пероксид водорода является достаточно стабильной, легко проникает через мембраны и может мигрировать внутри клетки и внутри ткани. Координирующая роль в пероксидном метаболизме отводится пероксисомам. Синтез белков и ферментов пероксисом осуществляется на мембранах эндоплазматического ретикулума. Последний также имеет непосредственное отношение к генерации пероксидного пула кислорода. Целый ряд исследований подтверждает, что комплекс цитохром  $P_{450}$ —субстрат— $O_2$  может распадаться с образованием супероксидного радикала и неизмененного субстрата [43, 50, 57].



Пероксидный метаболизм кислорода и его роль в дыхании условно-аэробных тканей

Супероксидный радикал спонтанно или в присутствии супероксиддисмутазы превращается в пероксид водорода [8, 23–25].

Таким образом, в высокоаэробных клетках (кардиоцит, нейрон) главной характеристикой субклеточной организации является мощное развитие аппарата митохондрий. Система цитохромов (цитохромоксидаза) активно функционирует, обеспечивая высокую эффективность дыхания и однонаправленное восстановление кислорода в воду, инертную в процессах клеточного дыхания. Для высокоаэробных тканей приспособительным антигипоксическим механизмом является, главным образом, синтез креатинфосфата в цитозоле клетки. Для условно-аэробных тканей, способных поддерживать энергетику при низких парциальных давлениях кислорода, главным приспособительным механизмом является развитие фракции пероксисом и генерация лабильного пероксидного пула кислорода. Необходимо подчеркнуть, что для условно-аэробных тканей велика вероятность использования пероксида водорода как непосредственного акцептора восстановительных эквивалентов в случае «флавинового» дыхания. Кроме того, пероксид водорода может также использоваться в качестве альтернативного дыхательного субстрата при «цитохромном» дыхании (в зависимости от обеспеченности клетки кислородом). Таким образом, в условно-аэробных клетках можно предположить развитие сложных внутриклеточных взаимосвязей между кислородопотребляющими системами, в ряду которых митохондрии составляют заключительное звено (рисунок).

Отдельно хотелось бы обсудить роль антиоксидантной системы в биоэнергетике условно-аэробных клеток (энергетике гипоксических состояний). Общепринятая трактовка антиоксидантных ферментов как монофункциональных систем инактивации токсичных форм кислорода кажется искусственно упрощенной, если учесть весь сложный механизм альтернативного «флавинового» дыхания, функционирующий, по всей вероятности, в большинстве тканей организма. Следует учесть, что молекулярный аппарат альтернативного «флавинового» дыхания отличается от классического «цитохромоксидазного» не только составом дыхательных ферментов, конечным акцептором протонов и электронов (пероксид водорода), но и субстратами окисления. Альтернативные субстраты должны принципиально отличаться от классических субстратов

окисления, поставляемых цитратным циклом. В условиях ограниченной оксигенации интенсивность цикла Кребса снижена, в дыхательной цепи митохондрий могут окисляться субстраты, поставляемые антиоксидантными системами (глутатион, тиоредоксин, аскорбат). Продукция антиоксидантными системами альтернативных субстратов окисления сопряжена с НАДФН<sub>2</sub>-генерирующими механизмами, устойчивыми к гипоксии и аноксии.

В митохондриях отмечается высокая активность супероксиддисмутазы (Mn-SOD). Было показано, что в интактных клетках *in situ* заметных концентраций супероксиданионов не выявляется и «утечка» электронов не может служить достаточным обоснованием деструктивных изменений митохондрий [43, 57]. Кроме того, в ранних исследованиях Чанса было показано, что в митохондриальных циклах набухания и сокращения главными факторами констрикции являются каталаза и глутатионпероксидаза [13]. Причем, структурно близкие ферменты и белки (цитохром С, гемоглобин, миоглобин) не проявляют аналогичного действия. Были предложены еще не идентифицированные функции глутатионпероксидазы и каталазы в митохондриях, которые могут сводиться к трансформации пероксида водорода в кислород и последующей интенсификации дыхания и синтеза АТФ. Подтверждением такого предположения являются эксперименты по ингибированию каталазы митохондрий 3-амино-1,2,4-триазолом. Ингибирование каталазы приводило к резкому снижению скорости дыхания и окислительного фосфорилирования *in vitro* и *in vivo* в митохондриях клеток печени. Авторы указывают, что «... в цепи тканевого дыхания должны возникать перекисные соединения, в частности Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>». Авторами подчеркивается определяющая роль флавопротеидов, обладающих пероксидазной активностью в процессах сопряженного окислительного фосфорилирования [16]. Таким флавопротеидом, проявляющим пероксидазную активность, может оказаться тиоредоксинредуктаза. Фермент является многофункциональным: участвует в пероксидном метаболизме кислорода, восстановлении тиоредоксина и аскорбиновой кислоты, образовании дезоксирибонуклеотидов, в метаболизме селенсодержащих соединений. Важной характеристикой фермента является высокая устойчивость к действию дыхательных ядов, что выгодно отличает его от геминовой каталазы и глутатионпероксидазы [45]. Таким образом, нельзя исклю-

чить роль тиоредоксинредуктазы как одного из ведущих факторов, повышающих эффективность дыхания в условно-аэробных клетках.

Роль антиоксидантных ферментов в процессах клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования имеет меньшее значение в высокоаэробных клетках, для энергетики которых определяющее значение имеет удельная активность цитохромоксидазы. Действительно, в ткани мозга установлена нетипично низкая активность каталазы, пероксидазы и супероксиддисмутазы [4].

В завершение хотелось бы подчеркнуть, что комплексное введение в организм янтарной кислоты, рибофлавина и его производных значительно повышает гипоксирезистентность тканей [14, 15, 31, 39, 47, 59], что можно объяснить стимулирующей синтезу не только сукцинатдегидрогеназы, но и других флавинзависимых участников тканевого дыхания — супероксиддисмутазы и тиоредоксинредуктазы. Ключевая роль сукцинатдегидрогеназы в адаптации к гипоксии была неоднократно установлена во многих независимых исследованиях. В частности, было показано, что при развитии адаптации к гипоксии содержание цитохромоксидазы не изменяется или снижается в большинстве тканей организма, в то же время содержание сукцинатдегидрогеназы достоверно увеличивалось, что коррелировало с развитием устойчивой адаптации к гипоксии [11].

### Атипичные раковые клетки

Процесс ракового перерождения является безусловной прерогативой пролиферирующих клеток организма. Малигнизация не установлена для высокодифференцированных клеток с абсолютным аэробным статусом, таких как нейроны или кардиомиоциты. Таким образом, нормальная клеточная пролиферация является обязательным условием, предопределяющим саму возможность канцерогенеза.

Клеточные деления инициируются неспецифическими и специфическими влияниями. Установлена определяющая роль парциального давления кислорода в клеточной пролиферации. В частности, при снижении дыхания митохондрий до 50–70 % от нормы в клетках наблюдается активация экспрессии цитохромов В и С<sub>1</sub>, которая опосредована повышением уровня Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub> в клетках. При более выраженном подавлении дыхания (до 40 % от нормы) и, соответственно, более выраженном увеличении содержания Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub> ядерные

гены указанных цитохромов не активируются. Накопление пероксидных метаболитов запускает пероксигеназный метаболизм полиненасыщенных жирных кислот, в результате чего образуются перекисные продукты арахидоновой кислоты — мощные активаторы гуанилатциклазы. В клетках повышается содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который, в противоположность циклическому аденозинмонофосфату (цАМФ), необходим для пролиферации. Кроме того, снижение энергетических процессов при недостаточной оксигенации приводит к относительному дефициту АТФ, снижению метилирования ДНК, что также предопределяет процесс клеточных делений. Таким образом, снижение оксигенации пролиферирующих (или потенциально пролиферирующих) клеток является пусковым механизмом активации клеточных делений [6].

Установлено, что неспецифические и специфические влияния на клетки приводят не только к активации клеточных делений, но также к стимуляции митохондриогенеза в клетках. Показано, что в условиях снижения температуры, гипоксии, воздействия кортикостероидов митохондрии меняют структуру, удлиняются и подвергаются дроблению на мелкие промитохондрии [13, 19, 29]. Варбург в своей классической монографии «Метаболизм опухолевой ткани» однозначно указывал на роль часто повторяющихся слабых воздействий в развитии канцерогенеза. Действительно, однократное сильное воздействие может привести к гибели клетки либо к ее репарации и выработке адаптивных черт в виде обязательного увеличения количества активных митохондрий. Продолжительное слабое воздействие, особенно влияние химических канцерогенов, сопровождается, прежде всего, тотальным злокачественным перерождением митохондрий, затрагивающим всю гетерогенную популяцию митохондриальных клетки (хондриом), развивается устойчивая в ряду клеточных поколений, то есть персистирующая, цитотоксическая гипоксия. Такая наследуемая форма тканевой гипоксии, снижение эффективности тканевого дыхания и развитие энергодефицита клеток приводит, с одной стороны, к упрощению клеточной организации (дедифференцирование) и, с другой стороны, к стимуляции процессов редупликации ДНК и собственно клеточного деления [26, 30, 46].

Таким образом, пусковым механизмом канцерогенеза можно рассматривать повреждение молекулярной структуры ДНК митохондрий, которая

наиболее уязвима к воздействиям канцерогенов в момент редупликации, подвергается локальной химической модификации и является носителем точечных мутаций, воспроизводимых в ряду клеточных поколений. Большинство исследователей рассматривает поражение ДНК митохондрий в качестве ведущего механизма канцерогенеза, так как генетический материал митохондрий свободно распределен в матриксе, не защищен белками и подвергается прямому воздействию свободнорадикальных продуктов окислительного метаболизма митохондрий или даже прямому свободнорадикальному повреждению. Однако исследования митохондриальной ДНК показали преимущественное кодирование ею структурных белков митохондрий. Гены, кодирующие синтез цитохромов и цитохромоксидазы, локализуются в ядерной ДНК. Установлен феномен коэкспрессии в определенном интервале концентраций  $O_2$  «аэробных» и «гипоксических» генов, кодирующих соответствующие им изоформы цитохромов и цитохромоксидазы. Интенсивная экспрессия таких генов в условиях изменения или снижения парциального давления кислорода способствует повышению их уязвимости влияниям канцерогенных факторов [46, 53].

Таким образом, в основе малигнизации, вероятно, заключены сочетанные и разные для разных опухолей дефекты ядерной и митохондриальной ДНК. Например, при подавлении синтеза в митохондриях хлорамфениколом отмечается избирательное снижение концентрации  $AA_3$ , в дальнейшем — снижение концентрации цитохромов  $B$  и  $C_1$  и небольшое увеличение концентрации цитохрома  $C$ . При ряде опухолей наблюдается резкое снижение содержания всех цитохромов, кроме  $C$  [27, 30]. Несмотря на генетически закрепленные дефекты дыхательных ферментов, они не являются летальными для клетки и в комплексе с другими механизмами клеточной гипоксирезистентности способны поддерживать низкоэффективную энергетику, вторично упрощенную морфоструктурную клеточную организацию и несовершенные деления клетки.

Описаны характерные для опухолей механизмы адаптации к гипоксии. В частности, в цитоплазме раковых клеток содержатся гранулы липофусцина, которые имеют сложный состав, содержат каротиноиды, флавиновые оксидазы и способны генерировать пероксидный резерв кислорода [35]. Липофусциновые гранулы формируются и в типичных клетках в ответ на снижение оксигенации

ткани и могут рассматриваться как гистомаркер хронической гипоксии. Липофусциновые гранулы отождествляют с каротиноксисомами низших животных, кислородрезервирующая функция которых на несколько порядков превосходит таковую для миоглобина [27]. Атипичные раковые клетки проявляют способность эффективно элиминировать из крови и накапливать токоферол, который может включаться в энергетические механизмы, выполняя функцию переносчика электронов и генератора протонного градиента, подобно липофильному убихинону. Вероятно, раковые клетки используют не только альтернативные переносчики электронов, но также альтернативные субстраты окисления, такие как НАДФН<sub>2</sub> и глутатион. Их образование может происходить даже в условиях сниженной оксигенации и зависит от обеспеченности клетки глюкозой, в связи с чем необходимо подчеркнуть уникально высокую активность раковых изоформ гексокиназы и, практически, 50 % интегрированность гексокиназы с наружной мембраной митохондрий. Активность гексокиназы коррелирует со скоростью роста опухоли. Отсутствие глюкозо-6-фосфатазы в опухолях способствует сохранению глюкозо-6-фосфата для образования энергии в гликолизе или для синтеза рибозы по пентозофосфатному пути [30].

### Заключение

Клетки организма формируют сложную совершенную систему потребления кислорода, различаются интенсивностью кислородного метаболизма, аэробным статусом, устойчивостью к гипоксии. Первичным фактором, определяющим разделение клеток на абсолютно и условно-аэробные клеточные популяции, является степень развития клеточной поверхности. Нейроны и кардиомиоциты характеризуются «макроскопическими» размерами, снабжены феноменально развитой кислородпоглощающей поверхностью. Высокий аэробный статус таких «макроскопических» популяций определяет интенсивную экспрессию генов цитохромоксидазы. Кислородный метаболизм ограничивается односторонним цитохромоксидазным восстановлением молекулярного кислорода в метаболическую воду. Энергетический статус клеток поддерживается на высоком уровне, что составляет основу разнообразных синтетических процессов, сверхдифференцированной организации (нейрон) и высокой функциональной активности (кардиомиоцит). Одним из показателей эффективной энергопродукции является

процесс метилирования (суперметилирования) ДНК и отсутствие клеточных делений. Снижение оксигенации абсолютно аэробных клеточных популяций приводит к срыву работы энергопродуцирующих систем, развитию апоптоза или некроза. Высокоаэробные клетки лишены «гипоксических» изоформ дыхательных ферментов и проявляют дезадаптацию к гипоксии при критическом снижении парциального давления кислорода.

Условно-аэробные клеточные популяции составляют абсолютное количественное преимущество над высокоаэробными популяциями. Они характеризуются «микроскопическими» размерами, способны включать кислород в окислительный метаболизм и клеточное дыхание при его сниженном парциальном давлении во внеклеточном пространстве. Дыхание «микроцитарных» популяций напрямую связано с интенсивностью пероксидного метаболизма кислорода. Пероксид водорода является лабильным эндогенным пулом кислорода, который пополняется оксидазами пероксисом, цитохромом P<sub>450</sub> эндоплазматического ретикула, сукцинатдегидрогеназой (сукцинатоксидазой) митохондрий. Мобилизация пероксидного пула осуществляется митохондриальными ферментами: каталазой, глутатионпероксидазой и, возможно, тиоредоксинредуктазой, которые являются мощными стимуляторами клеточного дыхания, окислительного фосфорилирования, АТФ-зависимого сокращения митохондрий. Мощностью энергопродуцирующих систем «микроцитарных» популяций заметно уступает «макроскопическим», процессы АТФ-зависимого метилирования ДНК менее выражены, характерна пролиферативная активность.

Снижение оксигенации нормальных пролиферирующих клеточных популяций является пусковым механизмом, активирующим экспрессию «гипоксических» изоформ дыхательных ферментов в митохондриальной и ядерной ДНК. В состоянии активной экспрессии такие гены являются главной мишенью воздействия специфических и неспецифических канцерогенных факторов. Таким образом, атипичные пролиферирующие клетки являются носителями воспроизводимой в ряду клеточных поколений цитотоксической гипоксии.

### Литература

1. Амосова Е. Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленного ишемией: Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардиол. журн. 2000. № 4. С. 86–92.

2. Ашмарин И. П. Молекулярная биология. Л.: Изд-во ЛГУ, 1977.
3. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989.
4. Болдырев А. А. Окислительный стресс и мозг // Сорос. образов. журн. 2001. Т. 7. № 4. С. 21–28.
5. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Сорос. образов. журн. 2000. № 12. С. 20–26.
6. Гамалей И. А., Полозов Ю. С., Аксенов Н. Д. и др. Клеточный цикл и образование активных форм кислорода в фибробластах грызунов // Цитология. 2001. Т. 43. № 6. С. 595–601.
7. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК Наука/Интерпериодика, 2001.
8. Казимирко В. К., Мальцев В. И., Бутылин В. Ю., Горобец Н. И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. Киев: Морион, 2004.
9. Капелько В. И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца // Рос. мед. журн. 2003. Т. 11. № 21. С. 1185–1188.
10. Коган А. Х., Кудрин А. Н., Кактурский Л. В. и др. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и их фармакологическая регуляция // Патофизиология. 1992. № 2. С. 515–519.
11. Кондрашова М. Н. Трансаминазный цикл окисления субстратов в клетках как механизм адаптации к гипоксии // В кн.: Фармакологическая конференция гипоксических состояний. М., 1989. С. 51–67.
12. Ланкин В. З., Тихадзе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. Т. 40. № 7. 2000. С. 48–61.
13. Ленинджер А. Митохондрия. М.: Мир, 1966.
14. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. exper. биол. 1997. Т. 124. № 9. С. 224–254.
15. Лукьянова Л. Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестн. РАМН. 1999. № 3. С. 18–25.
16. Манойлов С. Е., Седых Н. В., Фирсова В. И. и др. Влияние ингибитора каталазы 3-амино-1,2,4-триазола на процессы сопряженного окислительного фосфорилирования и состояние адениловой системы митохондрий печени белых крыс // Бюл. exper. биол. 1996. № 6. С. 638–640.
17. Меденцев А. Г., Аринбасарова А. Ю., Акименко В. К. Регуляция и физиологическая роль цианидрезистентной оксидазы у грибов и растений // Биохимия. 1999. Т. 64. № 11. С. 1457–1472.
18. Метелица Д. Н. Активация кислорода ферментными системами. М.: Наука, 1982.
19. Озернюк Н. Д. Рост и воспроизведение митохондрий. М.: Наука, 1978.
20. Панченко Л. Ф., Антоненков В. Д. Новые ферментные системы пероксисом млекопитающих // Вестн. АМН. 1984. № 8. С. 48–52.
21. Самилев М. О. Реакции нейронов мозга на гипоксию. Л.: Наука, 1985.
22. Скулачев В. П. Снижение внутриклеточной концентрации кислорода как особая функция дыхательных систем клетки // Биохимия. 1994. Т. 59. Вып. 12. С. 1910–1912.
23. Тимочко М. Ф., Алексевич Я. И., Бобков Ю. Г. Особенности кислородного баланса в экстремальных условиях // Нурокс Med. J. 1996. № 3. С. 8–12.
24. Тимочко М. Ф., Алексевич Я. И., Кобылинская Л. И., Коваленко Е. А. О роли свободных радикалов в регуляции кислородного гомеостаза при регионарной гипоксии // В сб.: Кислород и свободные радикалы: Матер. междунар. симп. Гродно, 1996. С. 27–28.
25. Тимочко М. Ф., Алексевич Я. И., Кобылинская Л. И., Коваленко Е. А. Подходы к пониманию механизмов образования эндогенного кислорода // Нурокс Med. J. 1996. № 2. С. 65–69.
26. Хесин Р. Б. Непостоянство генома. М.: Наука, 1985.
27. Ходосова И. А. Биохимические основы канцерогенеза. М.: Наука, 1976.
28. Чарный А. М. Патофизиология гипоксических состояний. М.: Медгиз, 1961.
29. Ченцов Ю. С. Общая цитология. М.: Изд-во МГУ, 1995.
30. Шапот В. С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М.: Медицина, 1975.
31. Шилов А. М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике // Рос. мед. журн. 2004. Т. 12. № 2. С. 12–17.
32. Almeida A. M., Jarmuszkiewicz W., Khomsy H. et al. Cyanide-resistant, ATP-synthesis-sustained, and uncoupling protein sustained respiration during postharvest ripening of tomato fruit // Plant Physiol. 1999. Vol. 119. P. 1323–1329.
33. Bannister J. V., Bannister W. H. Biology and chemistry of active oxygen // Elsevier Publ. Co. 1984. P. 262.
34. Boveris A., Chance B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen // Biochem. J. 1973. Vol. 134. № 3. P. 707–716.
35. Burton G. W., Ingold K. U. Beta-carotene: an unusual type of antioxidant // Science. 1984. Vol. 224. P. 569–573.
36. Casolo V., Braidot E., Chiandussi E. et al. The role of mild uncoupling and non-coupled respiration in the regulation of hydrogen peroxide generation by plant mitochondria // FEBS Lett. 2000. Vol. 474. P. 53–57.
37. Chance R., Sies H., Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs // Physiol. Rev. 1979. Vol. 59. № 3. P. 527–605.
38. Considine M. J., Daley D. O., Whelan J. The expression of alternative oxidase and uncoupling protein during fruit ripening in mango // Plant Physiol. 2001. Vol. 126. P. 1619–1629.
39. Dagenais G. R., Marchioli R., Yusuf S., Tognoni G. Beta-carotene, vitamin C, and vitamin E and cardiovascular diseases // Curr. Cardiol. Rep. 2000. Vol. 2. P. 293–299.
40. Day D. A., Millar A. H., Wiskich J. T., Whelan J. Regulation of alternative oxidase activity by pyruvate in soybean mitochondria // Plant Physiol. 1994. Vol. 106. P. 1421–1426.
41. Dhalla N. S., Temsah R. M., Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular disease // J. Hypertension. 2000. Vol. 18. P. 655–673.
42. Elthon T. L., McIntosh L. Identification of the alternative terminal oxidase of higher plant mitochondria // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1987. Vol. 84. P. 8399–8403.
43. Fridovich I. Superoxide anion radical (O<sub>2</sub><sup>-</sup> radical anion), superoxide dismutases, and related matters. // J. biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 18515–18517.
44. Gonzalez-Meler M. A., Ribas-Carbo M., Giles L., Siedow J. N. The effect of growth and measurement temperature on the activity of the alternative respiratory pathway // Plant Physiol. 1999. Vol. 120. P. 765–772.
45. Gorlatov S. N., Stadtman T. C. Human thioredoxin reductase from HeLa cells // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1998. Vol. 95. P. 8520–8525.
46. Hartwell L. Defects in a cell cycle checkpoint may be responsible for the genomic instability of cancer cells // Cell. 1992. Vol. 71. P. 543–546.
47. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment // Europ. Heart J. 2004. Vol. 25. P. 634–641.
48. Maxwell D. P., Wang Y., McIntosh L. The alternative oxidase lowers mitochondrial reactive oxygen production in plant cells // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. P. 8271–8276.

49. *McCaig T. N., Hill R.* Cyanide-insensitive respiration in wheat: cultivar differences and effects of temperature, carbon dioxide and oxygen // *Cancer J. Bot.* 1977. Vol. 55. P. 549–555.
50. *McCord J. M.* Superoxide radical: controversies, contradictions, and paradoxes // *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*. 1995. Vol. 209. № 2. P. 112–117.
51. *Moore A. L., Siedow J. N.* The regulation and nature of the cyanide-resistant alternative oxidase of plant mitochondria // *Biochim. biophys. Acta.* 1991. Vol. 1059. P. 121–140.
52. *Mootha V. K., Bunkenborg J., Olsen H.L. et al.* Integrated analysis of protein composition, tissue diversity, and gene regulation in mouse mitochondria // *Cell.* 2003. Vol. 115. № 5. P. 629–640.
53. *Pitot H. C.* Fundamentals of Oncology. New York: Marcel Dekker, 1981.
54. *Rubino G. F., Rasetti L.* Porphyrin metabolism in human neoplastic tissues // *Panminerva Med.* 1966. Vol. 8. P. 290–292.
55. *Siedow J. N., Umbach A. L.* The mitochondrial cyanide-resistant oxidase: structural conservation and regulatory diversity // *Biochim. biophys. Acta.* 2000. P. 432–439.
56. *Stanley W. C., Chandler M. P.* Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions // *Cardiovasc. Res.* 2002. Vol. 7. P. 115–130.
57. *Tolmasoff J., Ono T., Cutler R. G.* Superoxide dismutase: correlation with life span and specific metabolic rate in primate species // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1980. Vol. 77. P. 2777–2781.
58. *Vanlerberghe G. C., McIntosh L.* Alternative oxidase: from gene to function // *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 1997. Vol. 48. P. 703–734.
59. *Volff A. A., Rotmensch H. H., Stanley W. C., Ferrari R.* Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinician's perspective // *Heart Failure Rev.* 2002. Vol. 7. P. 187–203.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 74–83

*Yu. I. Kirova, V. B. Borodulin*

**BIOCHEMICAL BASIS OF THE SINGLE THEORY OF AGING.  
PART II. THE CELL AEROBIC STATUS, THE HYPOXIA RESISTANCE AND PROLIFERATION**

State Medical University, 112 B. Kazachia ul., Saratov 410012, Russia; e-mail: borodulinvb@mail.ru

Cells of an organism have different parameters of morphology, metabolism, isoenzyme composition, proliferation and respiration. These differences are derivatives of the cell aerobic status. The primary oxygen acceptors are the «macroscopic» cells (neurons, cardiocytes). In these obligatory aerobic cells oxygen is converted into metabolic water directly by the cytochrome oxidase activity. The secondary oxygen acceptors are the «microscopic» cells (other single-nucleus cells). In these facultative aerobic cells oxygen is converted into hydrogen peroxide. The intracellular labile peroxide pool of oxygen is formed by the oxidase, cytochrome  $P_{450}$ , superoxide dismutase, and the mitochondrial cyan-resistance oxidase. The mitochondrial isoenzymes of catalase, glutation peroxidase, and thioredoxin reductase convert hydrogen peroxide into molecular oxygen and form high local oxygen concentration as the major factor for the cytochrome oxidase activity. The hypoxia resistance is increased by the growth of the functional activity of the peroxide-generative and peroxide-mobilizative enzyme systems.

**Key words:** *obligatory aerobic cells, facultative aerobic cells, oxygen mitochondrial enzymes, hypoxia resistance, peroxide oxygen metabolism, DNA metilation, proliferation, tissues hypoxia, cancer*

В. С. Баранов<sup>1</sup>, Е. В. Баранова<sup>2</sup>

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ — ОСНОВА АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ И МАКСИМАЛЬНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

<sup>1</sup> НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; e-mail: baranov@vb2475.spb.edu; <sup>2</sup> Европейский институт персонифицированной профилактики, Франция, 06000 Ницца, ул. Пасторелли, 38; e-mail: baranova@wanadoo.fr

Рассмотрена проблема создания индивидуальной базы ДНК-данных, отражающей уникальные особенности генома человека — генетического паспорта, его значение для решения проблемы удлинения периода активного долголетия и создания условий для максимальной продолжительности жизни. Показана роль генов биологических часов и генов слабого звена в процессах старения человека, значение генетического тестирования аллельных полиморфизмов в идентификации генов-маркеров, ассоциированных с частыми мультифакторными заболеваниями. Подчеркивается роль нового метода общегеномного скрининга аллельных ассоциаций в выяснении генетического профиля мультифакториальных болезней. Отмечается большой научный и общественный интерес к созданию специализированных индивидуальных генетических карт для беременных, детей, спортсменов и пр. Отмечено дальнейшее развитие идеи генетического паспорта в международной программе «Персонифицированный геном». Суммированы важные для решения проблем геронтологии основные перспективы и ожидаемые результаты от внедрения генетического паспорта в практическую медицину.

**Ключевые слова:** генетический паспорт, геронтология, генетическое тестирование, гены предрасположенности, гены биологических часов, гены слабого звена

### Введение

Вся жизнь человека — непрерывный процесс взаимодействия его генома и постоянно меняющихся факторов внешней среды. Эмпирические факторы внешней среды, способствующие долголетию и сохранению здоровья у человека, давно и хорошо известны: это ограничение энергетической ценности и высокое качество питания, хорошее медицинское обслуживание, рациональный образ жизни, успешная борьба с оксидативным стрессом, умеренные, но регулярные физические упражнения [24]. Однако все это — только усредненные данные, составляющие основу быстро развивающегося во всем мире направления — медицины антистарения (anti-aging medicine) [24]. Между тем, на долю факторов внешней среды, по достаточно приблизительным оценкам, приходится около 60–70 % вклада в продолжительность жизни человека, остальное (30–40 %) соответствует тому, что мы получили от наших родителей, то есть уникальному для каждого

человека геному [26]. До недавнего времени, однако, об этой важной генетической составляющей здоровья практически ничего не знали. В игру под названием «ЖИЗНЬ» мы играли, не зная особенностей нашего генома, то есть вслепую.

Расшифровка (прочтение) генома человека в 2003 г., которая явилась триумфальным итогом Международной программы «Геном человека», позволяет сегодня изучить генетическую уникальность каждого человека и приблизиться к пониманию генетической программы его здоровья, а следовательно, и долголетия. Генетическое тестирование дает уникальную возможность заглянуть в наши наследственные задатки, сделать поиск индивидуальных рецептов «долголетия» более осмысленным. Впервые в медицинской науке и, прежде всего, в геронтологии появилась реальная возможность совместить уникальный генетический портрет каждого человека с уже известными, но пока весьма усредненными эмпирическими факторами здоровья и долголетия, то есть создать некий оптимальный вектор, позволяющий жить в гармонии со своими генами и, следовательно, достичь максимальной продолжительности жизни.

### 1. Генетическое тестирование и генетический паспорт

Одним из важнейших следствий расшифровки генома человека явилось стремительное проникновение геномики во все сферы медицинской науки. Это привело к возникновению принципиально нового направления — *молекулярной медицины*, отличительными особенностями которой являются *индивидуальный характер* (геном каждого человека строго индивидуален) и *профилактическая направленность* (исследование генома возможно на любой стадии онтогенеза, в том числе задолго до наступления заболевания). Последняя особенность послужила основой для развития такого перспектив-

ного направления, как *предиктивная* (предсказательная, досимптоматическая) *медицина* [5, 6, 10].

Ее методологическую основу составляют представления о *генетическом полиморфизме* как о качественных вариациях в структуре генов. В отличие от мутаций, приводящих к патологическим изменениям и снижающих жизнеспособность, генетический полиморфизм обычно проявляется в фенотипе менее отчетливо. Однако он далеко не всегда является нейтральным и значительно чаще приводит к появлению белковых продуктов с несколько измененными физико-химическими свойствами и, соответственно, параметрами функциональной активности. Особенности спектров полиморфизма разных генов в зависимости от географических условий, диеты, расовой (этнической) принадлежности и прочего указывают на действие естественного отбора, то есть в определенных условиях полиморфизм генов может предрасполагать либо, наоборот, препятствовать проявлению разных заболеваний. Таким образом, «*гены предрасположенности*» — это *мутантные гены (аллели)*, которые совместимы с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного заболевания. Именно аллельные варианты генов предрасположенности составляют основу таких частых заболеваний, как атеросклероз, ИБС, остеопороз, диабет, бронхиальная астма, опухоли и проч. Сочетания аллельных вариантов разных генов, вовлеченных в развитие каждой конкретной патологии, получили название «*генных сетей*». Выяснение генной сети для каждого мультифакториального заболевания, идентификация в ней центральных генов и геномодификаторов, анализ ассоциации их полиморфизма с конкретным заболеванием, разработка с учетом индивидуальных особенностей генома комплекса профилактических мер для конкретного пациента является главной задачей предиктивной медицины.

Тестирование аллельного полиморфизма генов «предрасположенности» позволяет получить уникальную базу генетических данных каждого человека — его *генетический паспорт* (идея генетического паспорта предложена еще в 1997 г. [5]). Наличие такого генетического паспорта, структура которого совершенствуется и усложняется, по мере идентификации новых генов-маркеров, открывает принципиально новые возможности для увеличения продолжительности жизни человека, удлинения периода активного долголетия, что является основной задачей нового перспективного направления — *индивидуальной (персонализированной) медицины*. В настоящее время создается несколько вариантов генетических паспортов разной медицинской и социальной направ-

ленности. В частности, помимо *общего генетического паспорта*, предлагается *генетический паспорт репродуктивного здоровья*, содержащий базу генетических данных, позволяющих свести к минимуму или предупредить рождение больного ребенка, своевременно провести коррекцию наследственной предрасположенности к частым заболеваниям, осложняющим течение беременности и роды. Ведется разработка *генетического паспорта ребенка*, позволяющего выявить скрытую наследственную патологию и вести профилактику многих тяжелых хронических болезней задолго до их клинической манифестации. Такие исследования уже много лет проводятся на базе лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней ГУ НИИ им. Д. О. Отта РАМН (Санкт-Петербург) [1, 8, 9]. Концептуально сходные исследования ведутся в других научно-исследовательских институтах и диагностических центрах Москвы, Уфы, Томска и Новосибирска [11, 12, 17].

Вполне реальным представляется не только совершенствование и развитие уже существующих, но и разработка на их основе новых вариантов генетических паспортов (например, генетический паспорт спортсмена, призывника, людей экстремальных профессий и др.). Все эти генетические базы данных должны включать результаты тестирования скрытой наследственной патологии (носительство мутантных генов) и анализ генетической предрасположенности человека к разным заболеваниям, влияющим на качество жизни и ее продолжительность.

## 2. Старение и гены

Современное понимание процессов старения человека с позиций генетики достаточно подробно рассмотрено в серии обзоров [9, 13] и монографий [2, 15, 16]. Суммируя, можно отметить, что генетические факторы долголетия и здоровья человека весьма многообразны. Они затрагивают, по сути, все основные метаболические системы организма, каждая из которых регулируется своими генными сетями и имеет свои гены предрасположенности, в том числе и так называемые возрастрегулируемые (*age regulated genes*) [23].

Без большого преувеличения, процесс старения организма, как истощение его внутренних ресурсов, проявляющееся прогрессивной дегенерацией транскриптома (продуктов транскрипции генома), можно уподобить мультифакториальному заболеванию, в развитие которого вовлечены как повреждающие факторы внешней среды, так и неблагоприятные аллельные варианты разных генов [7].

Как можно и предполагать, в процессах старения задействованы многие гены разных генных сетей. Проведенные недавно исследования по общегеномному скринингу аллельных ассоциаций позволяют ориентировочно оценить приблизительное число генов-кандидатов старения как равное 1500 [27, 28].

В литературе можно найти разные варианты классификации генов старения (Москалёв А.А., 2008). По нашему разумению, однако, принципиально важно различать две большие группы — *гены биологических часов* и *гены слабого звена* [6].

При этом гены биологических часов — это гены, которые, в первую очередь, определяют видовую продолжительность жизни, а гены слабого звена в большей степени влияют на индивидуальные особенности долголетия. Естественно, что, как и в случае других вариантов классификаций, провести четкую границу между этими двумя группами генов «старения» не всегда возможно. Например, многочисленные гены системы детоксикации в равной мере могут рассматриваться как гены биологических часов и как гены слабого звена.

**Гены биологических часов**, идентифицированные у многих организмов (дрожжи, нематоды, дрозофила, мышь, человек), рассмотрены в нашем предыдущем обзоре [7] и подробно изложены в монографии А. А. Москалёва [16]. Любопытно отметить, что, наряду с инсулиновым сигнальным путем (инсулин/*IGF1/Akt*), каскадом генов, контролируемых экспрессией сиртуиновых регуляторов (*SIRT-1*), в 2008 г. был открыт новый серин-треонин-киназный путь регуляции, определяющий увеличение продолжительности жизни в условиях ограничения энергетической ценности питания. Последний, по оценкам специалистов, — единственный твердо установленный негенетический фактор, задерживающий старение и удлиняющий продолжительность жизни самых разных видов, включая человека. Экспериментально показано, что экспрессия гена серин-треонин-киназы *Rim 15* увеличивает устойчивость к стрессу, приводит к включению многих генов, определяющих вхождение клеток в фазу покоя G0, и почти в 10 раз увеличивает продолжительность жизни [29].

**Гены слабого звена** предрасполагают человека к тому или иному тяжелому хроническому заболеванию и, по сути, являются классическими вариантами рассмотренных ранее генов предрасположенности [7, 9].

Генетическое тестирование наследственной предрасположенности уже достаточно широко практикуют во многих частных лабораториях и диагностических центрах Западной Европы и Америки. В России его только начинают применять и сосредоточено оно

в единичных медико-генетических центрах Санкт-Петербурга, Москвы, Уфы, Томска и Новосибирска. Список болезней с наследственной предрасположенностью и соответствующими им генными сетями и аллельными вариантами отдельных генов включает более 25 нозологий, в том числе и такие распространенные, как ИБС, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, рак молочной железы, рак легкого, рак предстательной железы, бронхиальная астма, остеопороз, эндометриоз, гестоз и некоторые другие.

Важно подчеркнуть, что генетическое тестирование проводят только для тех болезней, для которых в предварительных исследованиях среди больных Северо-Западного региона уже была показана неслучайная ассоциация неполноценного аллеля с соответствующей болезнью и были проведены подсчеты эмпирического риска развития заболевания. Следует помнить, что само наличие неблагоприятного аллеля еще не позволяет судить ни о времени начала заболевания, ни о его тяжести. Нельзя также утверждать, что обследуемый наверняка заболеет именно этой болезнью. Генетическое тестирование в досимптоматический период дает возможность выявить существующие пока только в геноме наследственные тенденции к развитию будущих болезней и, исходя из современного врачебного опыта, наметить возможные пути их ранней профилактики.

Так, назначение ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ) и антагонистов рецепторов к ангиотензину II у пациентов с *DD*-генотипом *ACE* (angiotensin converting enzyme), артериальной гипертензией и начальными признаками поражения органов-мишеней обусловлено способностью этих препаратов противодействовать пролиферативным и прессорным эффектам ангиотензина II не только в сосудистой системе, но и в кардиомиоцитах. Данный подход следует рассматривать как наиболее адекватную медикаментозную профилактику дисфункции и гипертрофии левого желудочка, гипертонической болезни, ИБС и застойной сердечной недостаточности у лиц с *DD*-генотипом *ACE*. Например, уже сейчас возможно прогнозировать развитие ИБС в результате выявления генетической предрасположенности к дислипидемии с развитием атеросклероза сосудов, к нарушению свертывающей системы крови и процесса фибринолиза, к дисфункции эндотелия и ремоделированию сосудистой стенки, гипертрофии и ремоделированию миокарда левого желудочка. В ряде случаев у пациента ожидается высокий риск развития инфаркта миокарда до 40–50 лет, причем вероятность развития данной формы ИБС при определенных аллельных вариан-

тах генов резко возрастает в случае чрезмерной физической нагрузки. А генетически детерминированные венозные тромбозы нередко становятся осложнениями хирургических вмешательств, переломов, приема контрацептивных препаратов и т. п.

Известна высокая частота аллеля *E4* гена аполипопротеина *E* у лиц, страдающих болезнью Альцгеймера. Исследование аллельных вариантов указанного гена может позволить судить о риске развития этой болезни. Следует отметить, что выявление лиц группы высокого риска до появления признаков заболевания имеет принципиальное значение для правильного медико-генетического консультирования с последующим проведением своевременной и адекватной упреждающей терапии.

Установлено, что у курильщиков, имеющих делеции в генах *GSTM1* и *GSTT1* и, как следствие, отсутствие этих ферментов, риск заболеть раком легких примерно в 3 раза выше по сравнению с курильщиками без дефицита этих ферментов. Еще выше (почти в 20 раз) риск рака молочной железы у курящих женщин с дефицитом *GSTM1* и медленной формой *N*-ацетилтрансферазы (*NAT-2*) [14].

Исследование онкогена *L-MYC* показало взаимосвязь полиморфизма с развитием пролиферативных процессов, в основном, в легких и в молочных железах, а также с быстрым вовлечением в процесс метастазирования лимфатических узлов. Продуктом гена *CYP-19* является ароматаза. Как известно, ферментный комплекс ароматазы отвечает за превращение андрогенов *C19* в эстрогены. Изменение активности гена *CYP-19* является важным механизмом аутокринной регуляции роста опухоли. Исследование аллелей генов *CYP-17* и *CYP-19* позволяет прогнозировать риск развития опухолей преимущественно в молочных железах. Изучение аллелей гена *p53* позволяет судить о полноценности его супрессорной функции в случае развития пролиферативных процессов в организме. Распределение аллелей гена аденорецептора коррелирует с активностью соответствующего рецептора, а повышенная андрогенная стимуляция является одной из причин развития рака предстательной железы и характеризуется быстрым метастазированием первичной опухоли.

Изучение полиморфизма таких генов позволяет анализировать особенности индивидуальной предрасположенности к остеопорозу, эндометриозу, ВИЧ-инфекции, ко многим онкологическим заболеваниям. Аллельный полиморфизм многих других генных локусов обнаруживает несомненную ассоциацию с диабетом, атеросклерозом, гипертонической болезнью, ИБС, многими психическими заболеваниями [14].

Таким образом, в настоящее время уже на основе имеющихся данных оправдано тестирование многих генов, ассоциацию аллелей которых с тяжелыми заболеваниями можно считать доказанной. В ближайшие годы прогнозируется бурный рост предиктивной медицины.

### 3. Генетические подходы к увеличению продолжительности жизни

В плане увеличения продолжительности жизни и периода активного долголетия важную информацию могут дать фундаментальные исследования по изучению особенностей функционального состояния и полиморфизма генов биологических часов и генов слабого звена, способах направленного регулирования их активности.

#### 3.1. Гены биологических часов

Уже имеется существенный научный задел и активно накапливается опыт практического использования разных, в том числе пищевых (нутригеномика) и медикаментозных, методов воздействия как для угнетения функциональной активности некоторых метаболических сигнальных путей (например, инсулиновый путь), так и ее повышения (например, активация сиртуиновых генов; генов, препятствующих развитию оксидативного стресса; генов серотонин-треонин протеиназного каскада и других) [19]. На основе научных данных активно разрабатываются новые перспективные геропротекторы типа мелатонина [3], «ионов Скулачёва», цитамин, направленно стимулирующих работу возрастзависимых генов [20, 25]. Особенно привлекательной на современном уровне наших знаний представляется регуляция функции генов биологических часов с помощью новой технологии — технологии малых РНК, за открытие которых ученый Марио Капеччи в 2006 г. был удостоен Нобелевской премии. В настоящее время данный путь активно разрабатывается для лечения опухолей, однако нельзя исключить, что в случае эффективного решения методов доставки малых РНК в клетки данная технология окажется весьма перспективной и в борьбе со старением.

Естественно, что на пути к решению этой проблемы стоят серьезные экспериментальные исследования на биологических моделях, а также длительные клинические испытания.

Другое перспективное направление — поиск и идентификация новых генов-регуляторов старения. Важная информация может быть получена с помощью популяционного анализа аллельных частот таких

генов-кандидатов в разных возрастных группах — от новорожденных до глубоких стариков. Сопоставление полученных данных у лиц разного возраста позволяет судить о динамике генных частот и о возможном участии соответствующих генов в определении продолжительности жизни. В последние годы для этих целей стал применяться принципиально новый подход — метод общегеномного скрининга аллельных ассоциаций (Genome Wide Allelic Association Studies — *GWAAS*), основанный на использовании от 500 000 до нескольких миллионов молекулярных маркеров (однонуклеотидных замен в ДНК — *SNP*), нанесенных на биочипы высокого разрешения [28]. Метод позволяет одновременно выявлять все *SNP*, достоверно сцепленные с тем или иным заболеванием или состоянием (например, со старением). Зная точное положение каждого *SNP* на физической карте генома человека (это было достигнуто в результате успешного выполнения международной программы «Гаплоидный геном (HapMap)»), можно не только идентифицировать все гены-кандидаты, но и определить все аллельные варианты, ассоциированные с болезнью. Анализ работ по генетическому тестированию убеждает в том, что технология *GWAAS* уверенно становится основной для поиска генов-кандидатов всех мультифакторных заболеваний — МФЗ [27]. Благодаря этой технологии, удалось не только идентифицировать, но и подробно охарактеризовать многочисленные гены-кандидаты, ассоциированные с такими частыми МФЗ, как диабет, остеопороз, бронхиальная астма, ревматоидный артрит и некоторые другие. К сожалению, эта революционная технология, насколько нам известно, еще недоступна в России. Однако, учитывая существенные популяционные различия генетического полиморфизма, внедрение технологии общегеномного скрининга аллельных ассоциаций с целью идентификации генов-кандидатов процесса старения и МФЗ в нашей стране представляется настоятельно необходимым.

Таким образом, внедрение высокоразрешающей системы *GWAAS* открывает большие перспективы для картирования генов-кандидатов МФЗ и позволяет надеяться на быстрый прогресс биоинформатики и в этой области молекулярной медицины. Широкие научные и практические горизонты открывают исследования не только по идентификации генов старения (age-regulated genes), но разработка методов их направленной коррекции с использованием разных лекарственных препаратов или технологий генной терапии (см. выше). Своевременная коррекция их функции позволит нивелировать наследственную предрасположенность к преждевременному старению и болезням.

Важное значение имеет и определение реального биологического возраста и темпов старения каждой системы жизнеобеспечения человека (сердечно-сосудистой, нервной, иммунной, эндокринной, пищеварительной, выделительной), его каждого органа. Анализ состояния генных сетей, то есть ансамблей генов, обеспечивающих развитие и функции соответствующих органов и систем, позволяет выявить генетически ослабленные органы и системы каждого человека, наиболее подверженные старению. Для достижения этой цели необходимо выяснить особенности экспрессии таких генов, а также биологические факторы, регулирующие их активность в зависимости от пола, возраста, расовой и национальной принадлежности.

На основании полученных данных будут разработаны показатели, удобные для комплексной (генетической, биохимической, функциональной) оценки биологического возраста разных органов, тканей и систем организма.

Таким образом, комплексный генетический, биохимический и функциональный подход с использованием модельных объектов и непосредственно на человеке может иметь большое значение не только для идентификации новых генов-регуляторов старения и соответствующих метаболических путей, но и для направленной регуляции их активности с целью угнетения естественных процессов старения и удлинения периода активного долголетия.

### 3.2. Гены слабого звена

Естественно, что, помимо генов, ответственных за возрастные изменения, то есть детерминирующие процессы старения каждого органа, имеются также гены, определяющие соответствующие биологические функции, специфичные для каждого органа и метаболической системы организма. Их функционально ослабленные полиморфные варианты и составляют набор генов слабого звена у каждого человека. Выяснение наследственной природы такого слабого звена у каждого человека с помощью тестирования генов-кандидатов, ассоциированных с соответствующими болезнями, и является основной задачей предиктивной (предсказательной) медицины. Полногеномный скрининг аллельных ассоциаций у больных с одной и той же болезнью и в репрезентативной выборке здоровых индивидуумов позволяет довольно надежно идентифицировать гены и аллели соответствующих болезней, то есть получить «генный портрет» конкретного заболевания у конкретного больного. Вышерассмотренная технология *GWAAS* уже позво-

лила выявить гены-кандидаты многих частых МФЗ (см. выше), причем достоверность установленных ассоциаций ген—МФЗ составляет  $p < 0,000001$  [27]. Учитывая заметную популяционную вариабельность частот аллельных вариантов генов-кандидатов, метод GWAAS, безусловно, должен быть внедрен и в России с тем, чтобы «генные портреты» соответствующих МФЗ были доступны и для отечественной медицины. К сожалению, реальных движений в этом направлении в нашей стране пока не заметно.

Вместе с тем, большое число генов-кандидатов, выявляемых данным методом, его малая пригодность для скринирующих исследований создают определенные трудности для его широкого применения. Более перспективной на данном этапе представляется технология биочипов, пригодная для проведения массовых исследований частот функционально неполноценных аллелей генов наиболее частых тяжелых хронических заболеваний, обусловленных нарушениями метаболических процессов в таких жизненно важных системах организма, как система детоксикации, свертывания крови, липидный и углеводный обмен, иммунная система и др.

Используя чиповую нанотехнологию, уже сегодня представляется вполне реальным провести популяционный анализ динамики частот функционально неполноценных аллелей генов сердечно-сосудистой и костной систем, а также генов системы детоксикации, свертывания крови, липидного обмена. Для объективизации результатов генетического анализа целесообразно провести сопоставление основных биохимических и функциональных показателей органов и тканей с экспрессионной активностью полиморфных вариантов генов соответствующих систем жизнеобеспечения у здоровых индивидуумов и у пациентов с разными частыми хроническими заболеваниями.

Важно отметить, что, в отличие от технологии GWAAS, технология биочипов в России развита достаточно хорошо. В нашей лаборатории уже разработаны и используются биочипы для скринирования наследственных форм тромбофилии, аллельных вариантов генов системы детоксикации и генов сердечно-сосудистой системы. В процессе разработки находятся биочипы для тестирования генов-кандидатов бронхиальной астмы, остеопороза, мутаций гена муковисцидоза [14].

Первостепенной задачей на этом пути остается адекватная интерпретация результатов генетического тестирования генов слабого звена, разработка оптимальной стратегии профилактики и мониторинга частых МФЗ, исходя из результатов генетического тестирования.

## Генетический паспорт близкого будущего

В настоящее время тестируется полиморфизм примерно 1000 разных генов-кандидатов (в России около 100). Однако это далеко не предел, так как общее число генов у человека оценивается величиной порядка 22 000. Быстрый прогресс в технологиях исследования генома человека, появление принципиально новых методов анализа генома и высокопроизводительных автоматических ДНК-анализаторов, позволяющих секвенировать участки ДНК протяженностью до десятков миллионов пар оснований в день, резко сокращают время и удешевляют процесс расшифровки структуры генома человека [21, 22]. В мае 2007 г. полную карту своего генома получил в награду за вклад в программу «Геном человека» активный инициатор этой программы, автор знаменитой двойной спирали ДНК проф. Джеймс Дюи Уотсон. Вскоре полную расшифровку своего генома получили директор частного института по исследованию генома человека Крэйг Вентер и еще один из активных членов программы Джордж Черч. Важно отметить, что во всех случаях была представлена информация о первичной нуклеотидной последовательности сразу двух цепей ДНК, то есть можно было реально оценить состояние всех аллельных вариантов каждого гена. Показательно, что все трое выдающихся ученых согласились разместить полные карты своих геномов в Интернете, совершенно не опасаясь всемирного разглашения этой сугубо личной информации. Стоимость такого индивидуального генома на сегодняшний день составляет порядка 10 млн долларов США. Однако, согласно авторитетным научным прогнозам, уже в ближайшие 5–10 лет она снизится до 1000 долларов, а время секвенса сократится до нескольких месяцев и суток. Информация о собственном геноме станет доступной для миллионов жителей нашей планеты!

Учитывая это обстоятельство, уже упоминавшийся американский ученый Джордж Черч предложил на суд общественности и ученых мира новую программу — «Персонализованный геном» [21]. Цель программы — провести сравнительный компьютерный анализ полноразмерных геномов многих тысяч людей, чтобы получить максимально полную информацию о связи генотип—фенотип, выявить особенности ассоциации структуры генома, его полиморфизма, а также аллельных вариантов отдельных генов, в том числе генов биологических часов и генов слабого звена, ассоциированных с той или иной патологией. В рамках этой программы предполагается бесплатно секвенировать геном человека и вместе с

его медицинской картой размещать в Интернете для более детального и всестороннего исследования.

Таким образом, если сегодня доступны для анализа свыше 1000 генов-маркеров, ассоциированных с разными патологическими состояниями, то уже в недалеком будущем (5–10 лет), учитывая стремительный прогресс генетики, это число возрастет до нескольких десятков тысяч. Естественно, что далеко не все гены обретут статус генов предрасположенности, однако с помощью методов биоинформатики и общегеномного скрининга аллельных ассоциаций все мажорные гены предрасположенности также будут скоро идентифицированы и точно определены их аллельные варианты, способствующие или, наоборот, препятствующие старению, а также гены-кандидаты всех МФЗ.

Именно поэтому, несмотря на несовершенство уже существующих индивидуальных генетических карт (генетических паспортов), ограниченность данных о мажорных генах-маркерах, ассоциированных с заболеваниями, ограниченные прогностические возможности объективного консультирования по результатам генетического тестирования, работу в этом направлении следует максимально активизировать.

### **Ожидаемые результаты внедрения генетического паспорта**

Предлагаемый читателю материал обобщает представления авторов о настоящем и будущем генетического паспорта как основе современной индивидуальной и предиктивной медицины, как нового и многообещающего пути для достижения максимальной продолжительности жизни и увеличения периода активного долголетия. Следуя намеченным маршрутом, можно предполагать, что масштабные исследования по генетике старения и мультифакторным заболеваниям, в том числе болезням старческого возраста, позволят достичь существенного прогресса в геронтологии и гериатрии.

В частности, предполагается, что уже в недалеком будущем будут:

- идентифицированы новые гены-маркеры процессов старения, выяснены особенности их полиморфизма, уточнены ассоциации их аллельных вариантов с процессами долгожительства и старения; идентифицированы новые и исследованы уже известные гены предрасположенности, ассоциированные с разными частыми хроническими болезнями;

- модифицирован, усовершенствован и сертифицирован генетический паспорт, дополнены и апробированы другие специальные варианты индивидуальных баз ДНК-данных (генетическая карта

репродуктивного здоровья, генетическая карта ребенка, генетический паспорт спортсмена и др.);

- разработаны, апробированы и сертифицированы алгоритмы индивидуального генетического обследования, позволяющие оптимально совмещать особенности индивидуального генома с уже известными подходами и методами продления жизни и периода активного долголетия;

- апробированы основанные на принципах доказательной медицины методы интерпретации результатов генетического тестирования наследственной предрасположенности к тяжелым МФЗ;

- разработаны удобные и эффективные панели генов-маркеров на наиболее частые, социально значимые хронические болезни, на основании которых будут созданы и внедрены в клиническую практику нанобиочипы для тестирования особенностей индивидуальной чувствительности к некоторым лекарствам для подбора оптимальной дозировки для лекарственной терапии;

- продолжены и завершены сравнительные ретроспективные и проспективные исследования по генетическому тестированию наследственной предрасположенности к ряду частых МФЗ;

- разработаны и внедрены новые критерии более точной оценки биологического возраста отдельных органов, тканей и систем жизнеобеспечения человека, с учетом которых будут предприняты попытки направленной коррекции экспрессии генов старения в условиях эксперимента.

### **Заключение**

Достижение поставленных целей откроет путь для внедрения научных открытий геномики в практическое здравоохранение путем создания индивидуальной базы ДНК-данных. В ходе выполнения намеченной программы будут идентифицированы функционально неполноценные варианты генов, влияющих на продолжительность жизни человека и определяющих качество здоровья; изучены аллельные частоты и выяснены экспрессионные профили генов, определяющих биологический возраст и темпы старения разных органов, тканей и систем организма; на основании полученных результатов будут разработаны алгоритмы индивидуального генетического обследования, позволяющие оптимально совмещать индивидуальные особенности генома каждого человека с уже известными подходами и методами продления жизни и периода активного долголетия [4].

Достижение этих целей будет, несомненно, способствовать прогрессу в укреплении здоровья

населения России и увеличению продолжительности жизни. Генетический паспорт, основанный на знании индивидуальных особенностей генома, позволит каждому человеку получить оптимальный алгоритм, обеспечивающий его активное долголетие и максимальную продолжительность жизни.

## Литература

1. Айламазян Э. К., Баранов В. С. (ред.) Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. М.: МЕДПресс Информ, 2006.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
3. Анисимов В. Н. Мелатонин. Роль в организме, применение в клинике. СПб.: Изд-во «Система», 2007.
4. Анисимов В. Н., Баранов В. С., Хавинсон В. Х. и др. Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения: Метод. реком. СПб.: ИПК БИОНТ, 2008.
5. Баранов В. С. Геном человека как научная основа профилактической медицины. // Вестн. РАМН. 2000. Т. 10. С. 27–37.
6. Баранов В. С. Геномика — основа геронтологии // Бреслеровские чтения. 2007. С. 178–187.
7. Баранов В. С., Баранова Е. В. Генетические аспекты старения // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 26–34.
8. Баранов В. С., Хавинсон В. Х. Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакторным заболеваниям. Генетический паспорт. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001.
9. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предрасположенности. СПб.: Интермедика, 2000.
10. Баранова Е. В. ДНК: знакомство с собой, или Как продлить молодость. М.: Изд-во «АСТ», «Астрель-СПб», «ИНБИОМ», 2006.
11. Боринская С. Б., Янковский Н. К. Люди и их гены: нити судьбы. Фрязино, 2006.
12. Галимова Э. С., Ахметова В. Л., Хуснутдинова Э. К. Молекулярно-генетические основы предрасположенности к псориазу // Генетика. 2008. Т. 44. № 5. С. 594–605.
13. Готов О. С., Баранов В. С. Генетический полиморфизм и старение // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 35–55.
14. Готов А. С., Иващенко Т. Э., Образцова Г. И. и др. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензии у детей и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем // Молек. биол. 2007. Т. 41. № 1. С. 18–25.
15. Марчук Г. И., Анисимов В. Н., Романюха А. А., Яшин А. И. (ред.). Геронтология in silico: становление новой дисциплины. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2007.
16. Москалёв А. А. Старение и гены. СПб.: Наука, 2008.
17. Пузырев В. П., Степанов В. А., Фрейдин М. Б. Молекулярные основы распространенных мультифакториальных заболеваний // В кн.: Геномика — медицине. М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. С. 100–150.
18. Пузырев В. П., Фрейдин М. Б., Кучер А. Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. Томск, 2007.
19. Синклер Д. Г., Гайренте Л. Секрет генов долголетия // В мире науки. 2006. № 6. С. 23–29.
20. Хавинсон В. Х., Анисимов С. В., Малинин В. В., Анисимов В. Н. Пептидная регуляция генома и старение. М.: Изд-во РАМН, 2005.
21. Черч Дж. Проект «Персональный геном» // В мире науки. 2006. № 4. С. 30–39.
22. Eid J. Science advance online publication, doi:10.1126/science.1162986 (20 November 2008).
23. Graham E., Rodwell J., Sonu R. et al. The transcriptional profile of aging in the human kidney // PLOS Biology. 2004. Vol. 2. № 12. P. 1–23.
24. Grossman T. Latest advances in antiaging medicine // Keio J. Med. 2005. Vol. 54. P. 85–94.
25. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Karger, Basel, 2005.
26. Klatz R. The anti-aging medicine, the world's fastest growing medical speciality // J. Europ. Antiaging Med. 2005. № 1. P. 10–12.
27. Meltzer D., Hogarth St., Liddel K. et al. Genetic tests for common diseases: new insights, old concerns // Brit. Med. J. 2008. Vol. 336. P. 590–593.
28. Seng K. Ch., Seng Ch. K. The success of the genome — wide association approach: a brief story of long struggle // Europ. J. Hum. Genet. 2008. Vol. 16. P. 554–564.
29. Wei M., Fabrizio P., Hu J. et al. Life span extension by calorie restriction depends on Rim15 and transcription factors downstream of Ras/PKA, Tor and Sch9 // PlosS Genet. 4(1):e13, doi:10.1371/journal.pgen.0040013.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 84–91

V. S. Baranov<sup>1</sup>, H. V. Baranova<sup>2</sup>

### GENETIC-PASS — BASIC CONTRIBUTION TO ACTIVE LONGEVITY AND MAXIMAL LIFE-SPAN DURATION

<sup>1</sup> D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, 3 Mendeleevskaya Liniya, St.-Petersburg 199034, Russia; e-mail: baranov@vb2475.spb.edu; <sup>2</sup> European Institute of Personalised Prevention, 38, rue Pastorelli; 06000, Nice, France; e-mail: baranova@wanadoo.fr

The review was made on gene pass conception as individual DNA data bank reflecting unique genetic peculiarities of each human, its major potential contribution in achievements of active longevity and creation most favorable conditions for maximal duration of individual life-span. Participation of major age-regulated genes such as biological clock genes and the weak chain genes in aging processes of humans is briefly outlined. The significance of genetic testing of allelic polymorphisms and marker-genes implicated in common multifactorial disorders is stressed. The problems evoked by genetic results interpretation are mentioned. Special attention is paid to Genome Wide Association Studies (GWAS) technology implemented for analysis of genetic profiles and candidate genes associated with common diseases. Scientific problems and social interests in creation of individually oriented DNA-data banks (Gene Passes) amenable for the pregnant women, children, sportsmen, etc. are discussed. The relationship of Gene Pass idea to the current international genetic program «Personificated Genome» is highlighted. Feasible perspectives for genetic testing and basic contribution of Gene Pass into gerontology practical medical service are reviewed.

**Key words:** genetic-pass, gerontology, genetic testing, predisposition genes, biological clock genes, weak-chain genes

А. А. Москалёв

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ГЕНЕТИКИ СТАРЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Республика Коми, 167982 Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28;  
e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

**В аналитическом обзоре рассмотрено современное состояние генетики старения и продолжительности жизни в России и за рубежом. Выявлены ключевые звенья геномной регуляции старения. Выделены основные группы генов, определяющие долголетие организма, клеточное старение и наследственные синдромы преждевременного старения. Отмечены гены, которые могут служить биомаркерами старения. На основании анализа литературных источников предложен план исследований в области генетики продолжительности жизни человека, реализация которого позволит существенно продлить жизнь и улучшить ее качество.**

**Ключевые слова:** гены долголетия, генетика продолжительности жизни, нематоды, дрозофилы, мыши, человек

### Введение

Продолжительность жизни является комплексным количественным признаком, вносящим, наравне с репродукцией, основной вклад в дарвиновскую приспособленность. Выявление генетических механизмов ее формирования — фундаментальная проблема биологии развития, эволюционной генетики и молекулярной геронтологии. Среди множества факторов, ограничивающих продолжительность жизни организма, включая несчастные случаи, голод, хищничество и паразитизм, только старение является «имманентной» причиной. Старение в биологии — процесс постепенного угнетения основных функций организма, в том числе регенерационных и репродуктивных, вследствие чего организм становится менее приспособленным к условиям окружающей среды (теряет способность противостоять стрессам, болезням и травмам), что делает его гибель неизбежной. Даже в благоприятных лабораторных условиях старение проявляется у подавляющего большинства видов животных. Старение протекает с разными скоростями у разных видов; это, по всей видимости, указывает на то, что причиной старения является не только механический износ и подразумевает его генетически обусловленную компоненту. Таким образом, старение — комплексный процесс взаимодействия генов и среды, регулируемый стрес-

сом, метаболическими факторами и репродукцией, а также защитными системами на уровне клетки, ткани и организма (рис. 1). Геномная регуляция еще не доказывает того, что старение «запрограммировано». Изменение экспрессии генов, наблюдаемое при старении, может быть ответом на случайные повреждения (молекулярные ошибки, окислительный стресс) или отражать побочные плейотропные эффекты генов, контролирующих процессы роста, развития и метаболизма.

### Гены продолжительности жизни

Как правило, при поиске «геронтогенов» (генов, контролирующих старение и продолжительность жизни) у модельных животных применяют фенотипический скрининг, который имеет целью выделение мутантных линий, характеризующихся свойствами, отражающими значительное изменение темпа старения [96]. Наиболее продуктивными подходами являются: поиск генов, выключение которых (loss of function) продлевает жизнь; анализ продолжительности жизни мутантов со сверхэкспрессией (gain of function) гена-кандидата. Фенотипами, оцениваемыми при этом, помимо самой длительности жизни, может быть скорость возникновения функциональных нарушений, связанных со старением (например, динамика поведенческих реакций и накопление липофусцина в клетках). Для ускорения темпов исследований могут быть применены стресс-факторы (обычно тепловой или окислительный шок), поскольку устойчивость к стрессу, как правило, связана с увеличением продолжительности жизни. Однако, изучая «геронтоген», мы можем повлиять не на механизмы самого старения, а на уровень метаболизма (путем снижения температуры тела или ограничения подвижности) или плодовитость [54]. Так или иначе, мы не можем заплатить слишком высокую цену за долгожительство — пожертвовать качеством жизни (снижением репродукции или подвижности).

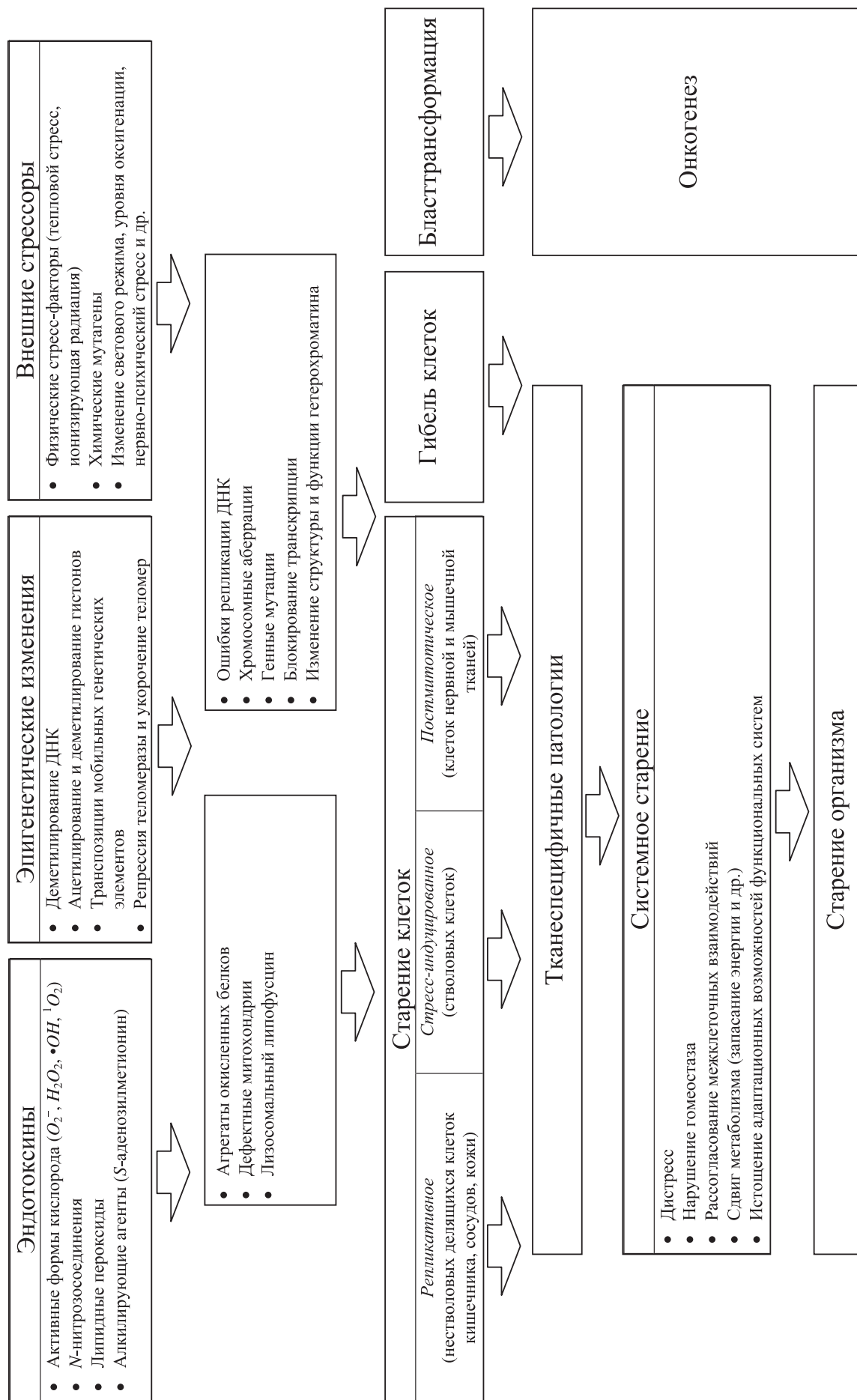


Рис. 1. Старение на разных уровнях организации биосистемы

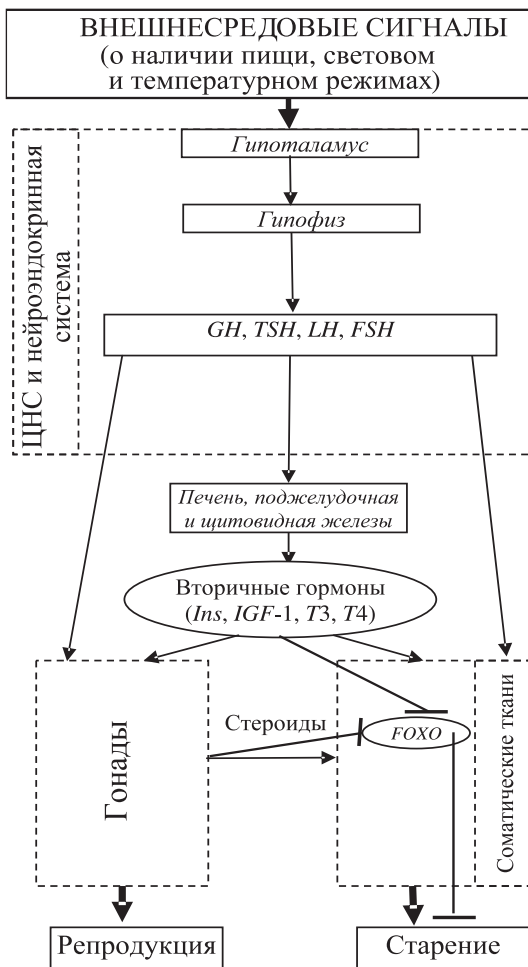


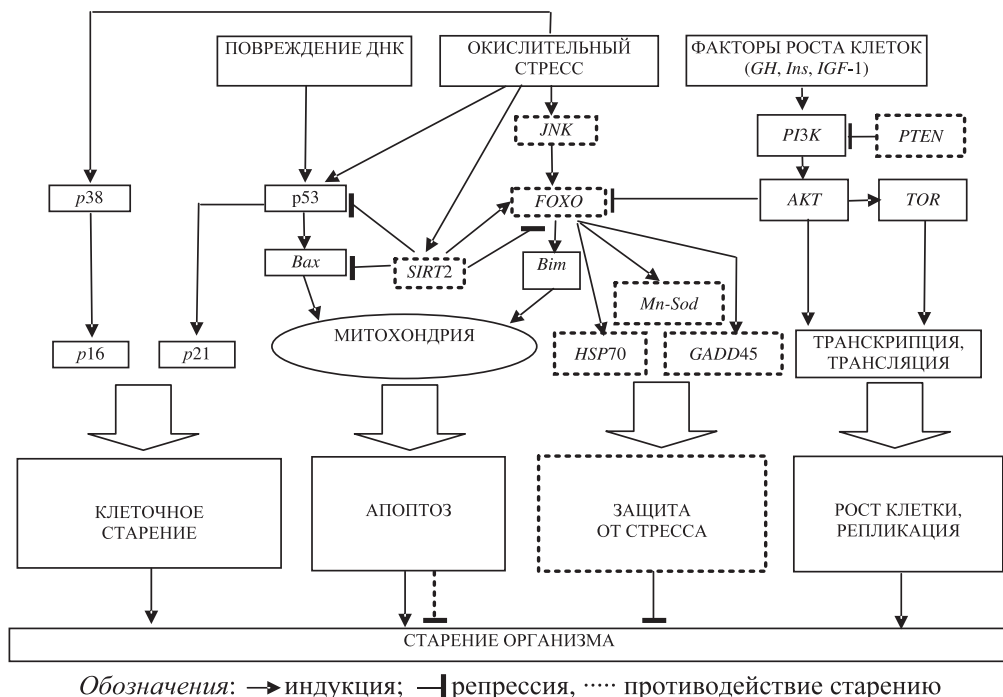
Рис. 2. Регуляция роста и старения внешнесредовыми сигналами посредством эндокринной регуляции

Поэтому любое увеличение продолжительности жизни должно сопровождаться контролем уровня метаболизма, физической активности и репродукции.

Данный подход активно развивается в последнее десятилетие и приносит существенные плоды: у разных модельных животных было выявлено несколько десятков генов, изменение активности которых замедляет скорость старения (см. обзоры [8, 9]). Рассмотрим основные их группы.

**Факторы роста (GH, Ins, IGF-1).** Такие пептидные гормоны, как гормон роста, инсулиновые пептиды, инсулиноподобный фактор роста-1, обеспечивая регуляцию роста клеток, развитие организма, его метаболизм и репродукцию, плейотропно приводят к выключению транскрипционных факторов стресс-ответа, что способствует снижению продолжительности жизни модельных животных [39, 56, 62, 63, 107]. При благоприятных условиях внешней среды результатом данной регуляции является перераспределение энергетических и пластических ресурсов клетки и организма от репаративных путей, обеспечивающих поддержание жизнеспособности, к процессам роста и размножения. Напротив, при неблагоприятных условиях гормональное стимулирование роста прекращается, но активируются белки, способствующие увеличению стрессоустойчивости клеток (рис. 2). Данный регуляторный путь консервативен в эволюции от беспозвоночных до млекопитающих.

**Протеинкиназы (PI3K, PKB, SGK-1 и TOR).** Факторы роста определяют судьбу клетки, запуская каскады киназ (рис. 3). Связывание ли-



Обозначения: → индукция; —| репрессия, ..... противодействие старению

Рис. 3. Взаимодействие генов старения и долголетия

ганда с рецептором инсулина/*IGF-1* активирует фосфоинозитол-3-киназу (*PI3K*), что приводит к образованию низкомолекулярного посредника — фосфоинозитид-3,4,5-трифосфата. Главный эффектор *PI3K* — 3-фосфоинозитид-зависимая киназа 1 (*PKD-1*), в свою очередь, активирует (фосфорилирует) киназы *Akt/PKB* и *SGK-1*, что позволяет протекать нормальным ростовым процессам [22, 33]. Мутации генов перечисленных киназ или сверхэкспрессия фосфатазы *PTEN*, блокирующей каскад этих киназ, продлевают жизнь модельным животным [24, 60, 63, 84, 105]. Например, выключение гена *PI3K* у нематоды (*age-1*) вызывает продление жизни до 10 раз [18].

Семейство *TOR* киназ высоко консервативно от дрожжей до человека и участвует в регуляции многих клеточных процессов в присутствии достаточного количества питательных веществ (прежде всего, аминокислот): роста клетки, автофагии, биогенеза рибосом, трансляции, метаболизма углеводов и аминокислот, стресс-ответа, организации актинового цитоскелета [21]. Выключение функции компонентов *TOR*-каскада фосфорилирования продлевает жизнь модельным животным — нематодам и дрозофилам, что может быть связано с переключением программы развития и роста на программу поддержания жизнеспособности в условиях стресса, как и в случае с вышеописанным инсулин/*IGF-1* сигнализированием [61, 111].

**Стресс-индуцируемые протеинкиназы (*JNK, MST-1*).** *JNK*- и *MST-1*-зависимые каскады фосфорилирования выполняют эволюционно консервативную (у нематод, дрозофил, млекопитающих) функцию регуляции разных форм устойчивости к стрессам через активацию транскрипционных факторов *FOXO* и *HSF-1*. Как следствие, в результате сверхактивации *JNK* наблюдается увеличение продолжительности жизни [91, 114, 115].

**Деацетилазы белков (*Sir2/SIRT1, Rpd3/HDAC*).** Деацетилазы семейства *Sir2/SIRT1* (сиртуины) в ответ на стрессовые воздействия подавляют проапоптозную функцию транскрипционных факторов *p53* и *FOXO*, а также репрессируют гены, контролирующие участие эндоплазматической сети в стресс-ответе, способствуя выживаемости клетки и увеличению продолжительности жизни [99, 108, 112]. Другая деацетилаза, *Rpd3/HDAC*, напротив, способствует старению, а мутация ее гена продлевает жизнь [98].

**Транскрипционные факторы, обеспечивающие устойчивость к стрессам (*FOXO, HSF-1*).** Группа белков *FOXO* (см. рис. 3) играет ключевую

роль в ответе на разные виды стресса и регулирует широкий спектр реакций клетки — изменение метаболизма, задержку клеточного цикла, дифференциацию, апоптоз и старение, что и определяет роль *FOXO*-зависимых механизмов в детерминации продолжительности жизни. Активация инсулин/*IGF-1*-пути приводит к выключению транскрипторной функции *FOXO*, препятствуя его переходу из цитоплазмы в ядро [63, 72, 122]. При действии стрессоров инсулиновый путь инактивируется и дефосфорилированный транскрипционный фактор *FOXO* перемещается в ядро, что приводит к остановке роста клетки (через транскрипцию гена *p27* ингибитора циклинзависимых киназ) и увеличению устойчивости к стрессу, обуславливая повышение продолжительности жизни организма [45, 59, 63]. К *FOXO*-регулируемым относятся такие гены продолжительности жизни, как гены супероксиддисмутазы и каталазы [57, 66], аполипопротеина С-III [17], белков теплового шока [64, 71, 113] и белка репарации *GADD45* [47]. В условиях жесткого стресса *FOXO* активирует проапоптозный ген *bim* [31]. Сама по себе сверхактивация некоторых из этих генов (супероксиддисмутазы, каталазы и белков теплового шока) генно-инженерными методами способна приводить к увеличению продолжительности жизни модельных животных [88, 92].

Еще один транскрипционный фактор, *HSF-1*, индуцируется в ответ на тепловой шок и контролирует гены ответа на стресс, ответственные за увеличение продолжительности жизни, такие как гены малых белков теплового шока [58, 87]. *HSF-1* генетически взаимодействует с *FOXO*, по крайней мере у нематод [21].

**Гормон *Klotho*.** Мутация в гене *klotho* приводит к уменьшению, а сверхэкспрессия — к увеличению продолжительности жизни мышей [68, 69]. Кодированный данным геном пептидный гормон ингибирует эффекты инсулин/*IGF-1* пути, увеличивая устойчивость к окислительному стрессу на уровне клетки и организма [69, 118].

**Адапторный белок *p66(Shc)*.** У мышей с мутацией в гене *p66* наблюдается увеличение продолжительности жизни [83]. В норме этот ген, в ответ на *p53*-зависимую активацию, увеличивает выработку активных форм кислорода в клетке и вызывает ее апоптоз [110].

Помимо вышеперечисленных генов, к долгожительству модельных животных могут приводить: сверхэкспрессия генов репарации окисленных белков (метионин-*R*-сульфоксид редуктазы) [100], генов протеосомы [44, 120], автофагии [50, 82],

а также выключение ряда митохондриальных белков (например, субъединиц электронотранспортной цепи) и регуляторов функции рибосом [49]. Тогда как сверхактивация первой группы генов позволяет эффективнее утилизировать внутриклеточный «мусор», накапливающийся в постмитотических клетках с возрастом (липофусцин, агрегаты окисленных белков, дефектные митохондрии), ингибирование генов второй группы позволяет замедлить метаболизм, сэкономить энергетические ресурсы на процессы, обеспечивающие устойчивость к стрессам.

### Гены клеточного старения

В середине XX в. Леонард Хейфлик обнаружил старение в культуре клеток [52]. Он выяснил, что фибробласты человека *in vitro* способны делиться ограниченное число раз ( $50 \pm 10$ ). Возникло предположение, что «митотические часы» находятся внутри каждой клетки, о чем свидетельствовало два наблюдения: нормальные фетальные человеческие фибробласты в культуре подвергаются только определенному числу удвоений популяции, а криогенно сохраненные клетки «помнят», сколько раз они делились до заморозки.

**Теломераза.** Еще в 1971 г. А. М. Оловников предсказал укорочение концов хромосом (теломер) в процессе клеточного деления и существование особого фермента, достраивающего теломеры [12]. Он постулировал роль укорочения теломер в обнаруженном Л. Хейфликом явлении репликативного старения. Существование фермента, получившего название «теломераза», было экспериментально доказано Э. Блекберн [48]. Более низкие концентрации теломеразы и меньшая длина теломер лимфоцитов периферической крови человека являются маркером повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [35]. Поскольку реактивация теломеразы сопряжена с бласттрансформацией клетки, целесообразность сверхэкспрессии теломеразы для увеличения продолжительности жизни организма вызывала скепсис. Однако в группе М. Бласко удалось показать [109], что конститутивная сверхэкспрессия обратной транскриптазы (субъединицы теломеразы) у линий мышей с повышенной активностью ключевых супрессоров опухолей ( $p53$ ,  $p16$  и  $ARF$ ) приводит к значительному увеличению медианной продолжительности жизни и замедлению старения (в частности, кожи и кишечника).

**Факторы клеточного старения ( $p53$ ,  $p21$ ,  $p38$ ,  $p16$ ).** Клеточное старение — генетическая программа необратимой остановки клеточного

цикла, блокирующая реакцию клетки на пролиферативные стимулы и факторы роста при наличии нерепарируемых повреждений ДНК [93]. Определяющую роль в этом процессе играет ген супрессора опухолей  $p53$  (см. рис. 3). Его продукт экспрессируется повсеместно во всех типах клеток в виде неактивного, латентного транскрипционного фактора и активируется только тогда, когда клетка подвергается разным стрессам, таким как потеря теломер, повреждение ДНК, активация онкогенов и окислительный стресс [102, 116]. Несмотря на то, что в стареющих клетках (например, фибробластах) уровень белка  $p53$  или его мРНК не увеличивается, возрастает степень его фосфорилирования и, следовательно, ДНК-связывающая активность. В результате, уровень основной мишени  $p53$ , белка  $p21$ , в стареющих клетках значительно повышен, причем он нарастает с числом клеточных делений [55]. Именно  $p21$  отвечает за  $p53$ -зависимую остановку клеточных делений. Каким образом  $p53$ -зависимая индукция гена  $p21$  приводит к клеточному старению? Белок  $p21$  ингибирует ключевые регуляторы клеточного цикла — циклинзависимые киназы, а также блокирует репликацию ДНК, связываясь с ядерным антигеном пролиферирующих клеток ( $PCNA$ ), что и обуславливает необратимость клеточного старения [77].

Кодируемые другим локусом ( $INK4A-ARF$ ) белки  $p16^{INK4A}$  и  $p14^{ARF}$  ( $ARF$ ) также представляют собой ключевые регуляторы клеточного старения [23]. Белок  $p16$ , как и  $p21$ , выступает в роли ингибитора циклинзависимых киназ [97]. Экспрессия  $p16$  заметно увеличивается с возрастом практически во всех тканях [67]. Это результат активации белка митоген-активируемой протеинкиназы  $p38$  в ответ на окислительный или генотоксический стресс, которая опосредованно повышает уровень экспрессии  $p16$  [55]. Как оказалось,  $p53$  играет определяющую роль не только при старении пролиферирующих клеток, но и постмитотических [20, 34]. По-видимому, здесь идет речь о  $p53$ -зависимом апоптозе. Например, экспрессия доминантно-негативных, неспособных связываться с ДНК вариантов  $p53$  в нейронах взрослых особей дрозофил приводит к продлению на 10–20 % медианной и максимальной продолжительности жизни [20]. Разные линии мышей ( $p53^{+/m}$ ,  $p44$ ,  $pL53$  и  $P^{+/+}$ ) с измененными (сверхактивными) формами  $p53$  характеризуются ускоренным старением. Такие мыши имеют короткую продолжительность жизни и ускоренное развитие возрастзависимых патологий [26, 43, 78, 93]. Однако в ряде случаев

мышцы с добавочными копиями гена *p53*, находящимися под нормальным генетическим контролем экспрессии, характеризуются усиленным ответом на повреждение ДНК, низкой частотой рака, но не проявляют признаков ускоренного старения либо стареют медленнее [41, 80, 93].

**Перепрограммирование дифференцированных клеток в стволовые клетки.** Программа клеточного старения может быть активирована стрессом даже в клетках с активной теломеразой, какими являются стволовые клетки [94]. Поэтому убыль количества стволовых клеток является одной из причин возрастзависимого нарушения регенерационной способности организма. Одним из технологических способов решения данной проблемы может быть искусственное введение в организм взрослого человека так называемых эмбриональных стволовых клеток. Однако на пути такого подхода стоят этические проблемы и возможность отторжения чужих клеток при трансплантации. Более перспективным является перепрограммирование собственных дифференцированных клеток в подобие эмбриональных стволовых клеток. Перенос ядра дифференцированной клетки в эмбриональную стволовую клетку или искусственное слияние этих двух типов клеток приводят к возникновению плюрипотентных свойств у прежде дифференцированных клеток. На этом основании было выдвинуто предположение о наличии регуляторных белков, обуславливающих свойства стволовой клетки. Далее было показано, что опосредованное ретровирусом введение генов четырех транскрипционных факторов (*Oct4/Sox2/Klf4/c-Myc* или *Oct4/Sox2/Nanog/LIN28*) во взрослые дифференцированные клетки приводит к переходу их в состояние плюрипотентных стволовых клеток [106, 119]. Впоследствии аналогичный эффект удалось достичь экзогенным введением всего двух факторов — гена *Oct4* совместно с геном *Klf4* или *c-Myc* [65]. Появились данные, свидетельствующие о том, что опасную (способную привести к бласттрансформации) ретровирусную модификацию клеток возможно заменить на химическую стимуляцию [79, 104].

### Генетические маркеры старения

Возможность оценить физиологический возраст индивидуума и спрогнозировать оставшееся время жизни на основе профиля экспрессии генов привлекает все большее внимание. Тем не менее, количество генов-кандидатов в данный момент

невелико. Это, прежде всего, гены, сопряженные с клеточным старением, такие как *p16* и митохондриальная  $\beta$ -галактозидаза [32, 67, 122]. В дальнейшем, с удешевлением и упрощением технологий полногеномного анализа дифференциальной экспрессии генов, в категорию биомаркеров перейдут все возрастзависимые гены, активность которых меняется при старении воспроизводимым образом.

**Гены, экспрессия которых изменяется при старении.** Современные молекулярно-генетические методы измерения активности определенных генов в соматических тканях показали, что процесс старения является периодом воспроизводимых динамических изменений. Уровень экспрессии одних генов возрастает, тогда как других — снижается. Важно подчеркнуть, что эти изменения не являются стохастическим нарушением гомеостаза, поскольку стереотипно воспроизводятся от животного к животному [53]. Скоординированное изменение экспрессии генов начинается в ранней зрелости, задолго до появления функциональных нарушений, например у человека в возрасте около 40 лет [76, 81]. У нематод, дрозофил и млекопитающих с возрастом репрессируются гены, отвечающие за репродуктивную функцию, гены компонентов митохондриальной дыхательной цепи, АТФ-синтазного комплекса и цикла Кребса, а также АТФ-зависимого активного транспорта ионов, питательных веществ и транмиттеров. Это приводит к снижению физиологической активности клеток (особенно нейронов и мышц), угнетению экскреции [46, 76, 81, 121, 123]. Кроме того, происходит сдвиг от метаболизма жиров к углеводному метаболизму [74]. Напротив, с возрастом отмечена сверхактивация генов воспаления, иммунного и стресс-ответа [27, 73, 76]. По-видимому, она связана с повышенной активностью транскрипционного фактора *p53* в ответ на окислительный стресс и повреждение ДНК [34].

### Гены возрастзависимых заболеваний

**Гены, мутации в которых изменяют продолжительность жизни, увеличивая риск заболеваний в молодости или зрелости.** К ним следует отнести, например, гены, мутации в которых приводят к врожденным нарушениям функции сердца и диабету I типа. В естественных условиях они приводят к существенному снижению продолжительности жизни. По-видимому, изучение таких генов не способно пролить свет на причины старения [85]. Однако в том случае, если они ускоряют множество аспектов

старения, их можно отнести к истинным «геронтогенам» [25]. Например, это гены частичных прогерий (синдромов «ускоренного старения»).

*Гены, мутации в которых вызывают частичные прогерии.* Одним из подходов к изучению молекулярных основ старения человека является выяснение причин заболеваний преждевременного старения — так называемых частичных прогерий. В большинстве своем они моногенны, а значит, легко поддаются анализу. К недостаткам данного подхода относят тот факт, что иногда их симптомы лишь напоминают свойства нормального старения [101]. Определенные мутации у человека приводят к таким тяжелым заболеваниям, связанным с признаками преждевременного старения, как синдром Вернера, Кокейна, Дауна и Хатчинсона—Джилфорда, пигментная кератодерма, анемия Фалькони, синдром Ротмунда—Томпсона, Блума, поломок Ниджмеджена (Nijmegen Breakage Syndrome), трихотиодистрофия и атаксия-телангиэктазия, врожденный дискератоз [28, 117]. Например, при синдроме Вернера аутомно-рецессивная мутация WRN приводит к нарушению функции особой ДНК-геликазы. В результате, вызывается нарушение репликации и репарации ДНК, экспрессии генов, ускоренное укорочение теломер и повышенная чувствительность к апоптозу [70, 95]. При синдроме Кокейна имеют место нарушения функции нескольких генов (*CSA*, *CSB*, *XPD* и *XPG*), обеспечивающих связанную с транскрипцией репарацию ДНК [51]. Ген *ATM*, мутирующий при аутомно-рецессивном заболевании атаксии-телеангиэктазии, участвует в распознавании поврежденной ДНК [19, 86]. Наконец, при синдроме Хатчинсона—Джилфорда отмечен дефект белка ядерной оболочки ламина А, что приводит к изменению структуры ядра, стабильности генома и нарушению экспрессии генов [36, 90]. Снижение уровня теломеразной активности в половых и стволовых клетках человека в случае мутации фермента, вовлеченного в метаболизм теломеразной РНК субъединицы (*hTR*), приводит к ускоренному укорочению теломер и синдрому преждевременного старения, известному как врожденный дискератоз (*dyskeratosis congenita*) [40]. Таким образом, все мутации генов, приводящие к частичным прогериям, связаны с нарушением стабильности генома и нормальной экспрессии генов.

*Гены, влияющие на предрасположенность к возрастзависимым патологиям.* Это большая группа генов, мутантные аллели которых предрасполагают к болезни Альцгеймера, атеросклерозу,

раку, дегенерации желтого пятна, диабету II типа, облысению, саркопении, старению иммунной системы. Данные локусы не регулируют весь процесс старения, а лишь отдельные его фенотипы. Разные аллели этих генов обуславливают, как скоро индивидуум поседет, польсеет, приобретет остеопороз, диабет или когнитивные нарушения [25, 85].

### Естественные полиморфизмы, ассоциированные с изменением продолжительности жизни

Описанные выше исследования в области генетики продолжительности жизни и старения не помогли ответить на два важных вопроса: 1) участвуют ли «геронтогены», выявленные методами молекулярной генетики, в естественной вариации продолжительности жизни в популяциях; 2) полиморфизм каких генов является причиной внутривидового варьирования продолжительности жизни? На эти вопросы позволяет ответить исследовательский подход, получивший название «анализ локусов количественных признаков» (*QTL*). Анализ *QTL* у нематод, дрозофил и мышей привел к обнаружению десятков генов, вовлеченных в естественный полиморфизм продолжительности жизни, и подтвердил участие в естественном полиморфизме продолжительности жизни практически всех известных «геронтогенов» [38]. Анализ *QTL* позволил выявить и ряд новых генов, связанных с долгожительством. У дрозофил с помощью *QTL* была обнаружена причастность к старению генов дофа-декарбоксилазы (*Ddc*), а также генов *Shuttle craft (stc)* и *ms(2)35ci*. Ген *Ddc* кодирует фермент, необходимый для выработки дофамина и серотонина в ЦНС и гиподерме. Ген *stc*, экспрессируемый в мозге и яичниках мух, является гомологом человеческого гена *NF-X1*, кодирующего транскрипционный фактор РНК полимеразы II. О гене *ms(2)35Ci* известно только то, что это рецессивная аллель, в гомозиготе приводящая к стерильности самцов [30].

### Видоспецифичные гены долгожительства

Исследования в данной области крайне малочисленны, хотя самих видов-долгожителей с так называемым «незначительным» (*negligible*) старением известно довольно много (см. обзор [37]). Определенный прорыв достигнут в исследованиях долгожительства маток медоносной пчелы, которые живут на порядок дольше рабочих особей. У маток была выявлена очень высокая активность гена

вителлогенина, желточного гликопротеина, синтезируемого в клетках жирового тела. Выделяясь в гемолимфу, белок вителлогенин поглощается развивающимися ооцитами. Тот факт, что вителлогенин защищает маток пчел от обработки паракватом, вызывающим образование активных форм кислорода, навел на мысль, что данный белок принимает на себя основной удар окислительного стресса, выступая в роли антиоксиданта и способствуя увеличению продолжительности жизни [29, 103].

### Гены, вызывающие старение

Большинство геронтологов уверено в отсутствии специальных генов старения, поскольку селективные преимущества их появления в эволюции не очевидны [5]. Свидетельства «за» и «против» запрограммированности старения приведены во множестве обзоров (см., например, [42, 75]).

### Исследования в области генетики продолжительности жизни в России

Изучение генетики продолжительности жизни в России имеет глубокие корни. Достаточно сказать, что ключевая теломерная гипотеза старения появилась на свет благодаря трудам А. М. Оловникова [12]. Оценка степени гомозиготности генотипа в связи с ожидаемой продолжительностью жизни людей была проведена акад. Ю. П. Алтуховым [1]. Исследования на модельных животных имеют определяющее значение при выявлении роли генотипических отличий в варьировании продолжительности жизни. В Институте цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск) получена линия быстро стареющих крыс OXYS. Исследования показали, что данные крысы являются полноценной моделью преждевременного старения и связанных с ним заболеваний [6, 7]. В этом же институте проводились эксперименты на дрозофилах долгоживущей линии *Indy* [3, 4]. Исследования коротко живущей линии мышей *SAM*, проводимые под руководством проф. А. А. Болдырева в МГУ и проф. В. Н. Анисимова в Институте онкологии им. проф. Н. Н. Петрова РАН (Санкт-Петербург), позволили выявить геронпротекторные свойства новых препаратов [14–16]. Исследования полиморфизмов, связанных с предрасположенностью к возрастзависимым заболеваниям человека, под руководством чл.-кор. РАН В. С. Баранова позволили подойти к решению задачи индивидуального генетического паспорта человека [2]. В Институте биохимии и генетики Уфимского

научного центра РАН изучается полиморфизм генов окислительного стресса в связи с долголетием этнических татар [13]. В лаборатории под руководством докт. биол. наук Е. Г. Пасюковой (Институт молекулярной генетики РАН, Москва) методом *QTL*-анализа осуществляется поиск новых «геронтогенов» у дрозофилы [30]. Одно из актуальных направлений геронтологии — экологическая генетика продолжительности жизни. В группе молекулярной радиобиологии и геронтологии Института биологии Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар) под руководством докт. биол. наук А. А. Москалёва исследуется роль генотипа при изменении продолжительности жизни в ответ на воздействие малых доз ионизирующей радиации и изменение светового режима [10, 11, 89].

### Перспективы генетики старения и продолжительности жизни

Завершая обзор успехов генетики старения и продолжительности жизни, следует рассмотреть ближайшие и отдаленные перспективы данной области исследований. Ближайшими задачами являются дальнейшие исследования в области сравнительной генетики старения; поиск эффективных биомаркеров старения; выявление генетических механизмов действия замедляющих старение фармакологических препаратов и биодобавок; анализ полиморфизмов генов долгожительства и возрастзависимых заболеваний у человека; определение генных сетей, обуславливающих механизмы внешнесредового влияния на продолжительность жизни (энергетической ценности пищи, светового режима и др.). По-видимому, наибольшего эффекта увеличения продолжительности жизни возможно будет добиться одновременной регуляцией (генетическими и фармакологическими методами) сразу нескольких генных сетей, контролирующей продолжительность жизни.

Изучение механизмов функционирования «геронтогенов», проводимое на модельных животных, поможет обосновать подходы к увеличению продолжительности жизни человека, а также сделать ее более качественной, лишенной возрастзависимых патологий. Эта цель определяет перечисленные ниже практические задачи генетики продолжительности жизни, перекликающиеся с основными задачами геронтологии в целом.

*Скрининг генов продолжительности жизни человека*

- Составление базы данных генов продолжительности жизни животных, имеющих гены-ортологи у человека.

- Каталогизация локусов и аллельных вариантов генов, обеспечивающих семейное долгожительство у человека (90 лет и более).
- Каталогизация полиморфизмов, предрасполагающих к конкретным возрастзависимым заболеваниям.
- Создание базы данных, отражающей повсеместную и тканеспецифичную возрастзависимую динамику активности генов.
- Картирование воспроизводимых возрастзависимых эпигенетических изменений (метилирование ДНК, изменение гистоновых кодов) для каждого гена и регуляторного элемента различных тканей человека.

#### Скрининг генетических биомаркеров старения

Анализ экспрессии генов в отдельных тканях индивидуума на микрочипах для следующих целей:

- выявление латентных стадий старения, предшествующих явным функциональным нарушениям;
- прогноз ожидаемой продолжительности жизни (определение биологического возраста);
- выбор необходимых процедур коррекции возрастзависимого изменения экспрессии генов.

*Регуляция генов продолжительности жизни человека*

- Перепрограммирование геномов определенных типов дифференцированных клеток для возвращения им свойств плюрипотентных стволовых клеток *in vivo*.
- Создание технологических подходов для селекции и элиминации ослабленных (быстро стареющих) вариантов клеток и стимуляции компенсаторной пролиферации устойчивых вариантов.
- Реактивация теломеразы в клетках, склонных к репликативному старению, на фоне повышенной активности нормальных вариантов генов онкосупрессоров *p53*, *p16* или *ARF*.
- Отработка способов тканеспецифического введения определенных аллелей генов долгожительства (с помощью генетических векторов ретровирусной или иной природы).
- Коррекция неблагоприятных для долгожительства аллельных вариантов генов:
  - направленный мутагенез этих генов (например, индукция гипоморфных или доминантно-негативных соматических мутаций);
  - регуляция их энхансеров (в том числе тканеспецифичных);
  - РНК-интерференция их продуктов.
- Получение фармакологических регуляторов экспрессии генов продолжительности жизни.

- Поиск низкомолекулярных веществ, способных направленно модифицировать активность белков, кодируемых генами продолжительности жизни.
- Создание специфичных регуляторных пептидов для белков, кодируемых генами продолжительности жизни (индукция «синтетических мутаций»).
- Выработка технологических подходов для тканеспецифической регуляции экспрессии генов в целом (изменение степени метилирования ДНК, модификация гистонов, регуляция альтернативного сплайсинга и полиаденилирования, РНК-интерференция).
- Тканеспецифическое регулирование активности генов клеточного старения (*p21*, *p16*, *ARF*).
- Поиск методов коррекции возрастзависимого изменения экспрессии генов с помощью диеты, БАДов и оптимизации условий внешней среды (физической и психической нагрузки, светового и температурного режимов).

Таким образом, несмотря на то, что генетика старения и продолжительности жизни — молодое направление в науке (первые «геронтогены» были открыты у модельных животных в 90-х гг.), вполне вероятно, что уже в ближайшем будущем человек станет первостепенным источником информации о «геронтогенах», вытеснив другие объекты исследований на второй план. Практическое применение знаний генетики продолжительности жизни и старения является необходимым условием достижения здорового долголетия у человека.

## Литература

1. Алтухов Ю. П. Гетерозиготность генома, скорость полового созревания и продолжительность жизни // Докл. РАН. 1996. Т. 348. № 6. С. 842–845.
2. Баранов В. С., Асеев М. В., Баранова Е. В. «Гены предрасположенности» и генетический паспорт // Природа. 1999. № 3. С. 17–27.
3. Булгакова Н. А., Трунова С. А., Омелянчук Л. В. Идентификация мутации *Indy<sup>p115</sup>* гена *Na<sup>+</sup>-карбоксилат транспортера D. melanogaster* // Генетика. 2002. Т. 38. № 1. С. 41–45.
4. Булгакова Н. А., Трунова С. А., Омелянчук Л. В. Мутация *Indy<sup>p115</sup>* увеличивает продолжительность жизни имаго *Drosophila melanogaster* в зависимости от пола и генетического окружения // Генетика. 2004. Т. 40. № 4. С. 482–489.
5. Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С. Биология продолжительности жизни. Количественные аспекты. М.: Наука, 1991.
6. Кемелева Е. А., Синицина О. И., Conlon К. А. и др. Окисление гуанина в ДНК печени и легких преждевременно стареющих крыс OXYS // Биохимия. 2006. Т. 71. № 6. С. 760–767.
7. Колосова Н. Г., Трофимова Н. А., Фурсова А. Ж. Разнонаправленное влияние антиоксидантов на тревожность крыс Вистар и OXYS // Бюл. экспер. биол. 2006. Т. 141. № 6. С. 59–62.
8. Москалёв А. А. К вопросу о генетической обусловленности процессов старения // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 3. С. 463–469.
9. Москалёв А. А. Старение и гены. СПб.: Наука, 2008.

10. Москалёв А. А., Зайнуллин В. Г. Возрастная динамика активности имаго после хронического облучения личинок у линий дрозофилы с нарушениями регуляции апоптоза // Генетика. 2004. Т. 40. № 2. С. 277–281.
11. Москалёв А. А., Шосталь О. А., Зайнуллин В. Г. Генетические аспекты влияния различных режимов освещения на продолжительность жизни дрозофилы // Успехи геронтол. 2006. Вып. 18. С. 55–58.
12. Оловников А. М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН СССР. 1971. Т. 201. № 6. С. 1496–1499.
13. Паук В. В., Туктарова И. А., Насибуллин Т. Р. и др. Полиморфизм 192Q/R гена параоксоназы 1 у стариков и долгожителей в этнической группе татар // Молекул. биол. 2007. Т. 41. № 4. С. 601–607.
14. Розенфельд С. В., Того Е. Ф., Михеев В. С. и др. Влияние эпителиона на частоту хромосомных повреждений у мышей SAM с ускоренным старением // Бюл. экспер. биол. 2002. Т. 133. С. 320–322.
15. Урываева И. В., Маршак Т. Л., Захидов С. Т. Микроядрешковые аберрации накапливаются с возрастом в клетках печени мышей линии SAM с ускоренным старением // Докл. РАН. 1999. Т. 368. С. 703–705.
16. Юнева М. О., Гусева И. В., Болдырев А. А. Линия мышей SAM как модель процесса старения, вызываемого активными формами кислорода // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 147–152.
17. Altomonte J., Cong L., Harbaran S. et al. Foxo1 mediates insulin action on apoC-III and triglyceride metabolism // J. clin. Invest. 2004. Vol. 114. № 10. P. 1493–1503.
18. Ayyadevara S., Alla R., Thaden J. J. et al. Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants // Aging Cell. 2008. Vol. 7. № 1. P. 13–22.
19. Baskaran R., Wood L. D., Whitaker L. L. et al. Ataxia telangiectasia mutant protein activates c-Abl tyrosine kinase in response to ionizing radiation // Nature. 1997. Vol. 387. № 6632. P. 516–519.
20. Bauer J. H., Poon P. C., Glatt-Deeley H. et al. Neuronal expression of p53 dominant-negative proteins in adult *Drosophila melanogaster* extends life span // Curr. Biol. 2005. Vol. 15. № 22. P. 2063–2068.
21. Baumeister R., Schaffitzel E., Hertweck M. Endocrine signaling in *Caenorhabditis elegans* controls stress response and longevity // J. Endocr. 2006. Vol. 190. № 2. P. 191–202.
22. Beckstead R. B., Thummel C. S. Indicted: worms caught using steroids // Cell. 2006. Vol. 124. № 6. P. 1137–1140.
23. Bracken A. P., Kleine-Kohlbrecher D., Dietrich N. et al. The Polycomb group proteins bind throughout the INK4A-ARF locus and are disassociated in senescent cells // Genes Dev. 2007. Vol. 21. № 5. P. 525–530.
24. Broughton S. J., Piper M. D., Ikeya T. et al. Longer lifespan, altered metabolism, and stress resistance in *Drosophila* from ablation of cells making insulin-like ligands // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. № 8. P. 3105–3110.
25. Butler R. N., Austad S. N., Barzilai N. et al. Longevity genes: from primitive organisms to humans // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2003. Vol. 58. № 7. P. 581–584.
26. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors // Cell. 2005. Vol. 120. № 4. P. 513–522.
27. Cao L., Li W., Kim S. et al. Senescence, aging, and malignant transformation mediated by p53 in mice lacking the Brca1 full-length isoform // Genes Dev. 2003. Vol. 17. № 2. P. 201–213.
28. Carter T. A., Greenhall J. A., Yoshida S. et al. Mechanisms of aging in senescence-accelerated mice // Genome Biol. 2005. Vol. 6. № 6. P. R48.
29. Corona M., Velarde R. A., Remolina S. et al. Vitellogenin, juvenile hormone, insulin signaling, and queen honey bee longevity // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. № 17. P. 7128–7133.
30. De Luca M., Roshina N. V., Geiger-Thornsberry G. L. et al. Dopa decarboxylase (Ddc) affects variation in *Drosophila* longevity // Nat. Genet. 2003. Vol. 34. № 4. P. 429–433.
31. Dijkers P. F., Birkenkamp K. U., Lam E. W. et al. FKHR-L1 can act as a critical effector of cell death induced by cytokine withdrawal: protein kinase B-enhanced cell survival through maintenance of mitochondrial integrity // J. Cell Biol. 2002. Vol. 156. № 3. P. 531–542.
32. Dimri G. P., Lee X., Basile G. et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. № 20. P. 9363–9367.
33. Dorman J. B., Albinder B., Shroyer T. et al. The age-1 and daf-2 genes function in a common pathway to control the lifespan of *Caenorhabditis elegans* // Genetics. 1995. Vol. 141. № 4. P. 1399–1406.
34. Edwards M. G., Anderson R. M., Yuan M. et al. Gene expression profiling of aging reveals activation of a p53-mediated transcriptional program // BMC Genomics. 2007. Vol. 8. № P. 80.
35. Epel E. S., Lin J., Wilhelm F. H. et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors // Psychoneuroendocrinology. 2006. Vol. 31. № 3. P. 277–287.
36. Eriksson M., Brown W. T., Gordon L. B. et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome // Nature. 2003. Vol. 423. № 6937. P. 293–298.
37. Finch C. E. Variations in senescence and longevity include the possibility of negligible senescence // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 1998. Vol. 53. № 4. P. B235–239.
38. Flatt T. Assessing natural variation in genes affecting *Drosophila* lifespan // Mech. Aging Dev. 2004. Vol. 125. № 3. P. 155–159.
39. Flurkey K., Papaconstantinou J., Miller R. A. et al. Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. № 12. P. 6736–6741.
40. Franco S., Canela A., Klatt P. et al. Effectors of mammalian telomere dysfunction: a comparative transcriptome analysis using mouse models // Carcinogenesis. 2005. Vol. 26. № 9. P. 1613–1626.
41. 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. № 22. P. 6225–6235.
42. Gavrilov L. A., Gavrilova N. S. Evolutionary theories of aging and longevity // Scientific Wld J. 2002. Vol. 2. № P. 339–356.
43. Gentry A., Venkatachalam S. Complicating the role of p53 in aging // Aging Cell. 2005. Vol. 4. № 3. P. 157–160.
44. Ghazi A., Henis-Korenblit S., Kenyon C. Regulation of *Caenorhabditis elegans* lifespan by a proteasomal E3 ligase complex // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. № 14. P. 5947–5952.
45. Giannakou M. E., Goss M., Junger M. A. et al. Long-lived *Drosophila* with overexpressed dFOXO in adult fat body // Science. 2004. Vol. 305. № 5682. P. 361.
46. Girardot F., Lasbleiz C., Monnier V. et al. Specific age-related signatures in *Drosophila* body parts transcriptome // BMC Genomics. 2006. Vol. 7. P. 69.
47. Greer E. L., Brunet A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression // Oncogene. 2005. Vol. 24. № 50. P. 7410–7425.
48. Greider C. W., Blackburn E. H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts // Cell. 1985. Vol. 43. № 2 Pt 1. P. 405–413.
49. Hamilton B., Dong Y., Shindo M. et al. A systematic RNAi screen for longevity genes in *C. elegans* // Genes Dev. 2005. Vol. 19. № 13. P. 1544–1555.
50. Hansen M., Chandra A., Mitic L. L. et al. A role for autophagy in the extension of lifespan by dietary restriction in *C. elegans* // PLoS Genet. 2008. Vol. 4. № 2. P. e24.
51. 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 // *Molec. cell. Biol.* 1999. Vol. 19. № 3. P. 2366–2372.
52. Hayflick L., Moorhead P. S. The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* 1961. Vol. 25. №. P. 585–621.
  53. Helfand S. L., Inouye S. K. Rejuvenating views of the ageing process // *Nat. Rev. Genetics.* 2002. Vol. 3. № 2. P. 149–153.
  54. Helfand S. L., Rogina B. Genetics of aging in the fruit fly, *Drosophila melanogaster* // *Ann. Rev. Genetics.* 2003. Vol. 37.
  55. Herbig U., Sedivy J. M. Regulation of growth arrest in senescence: telomere damage is not the end of the story // *Mech. Aging Dev.* 2006. Vol. 127. № 1. P.16–24.
  56. Holzenberger M., Dupont J., Ducos B. et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice // *Nature.* 2003. Vol. 421. № 6919. P. 182–187.
  57. Honda Y., Honda S. The daf-2 gene network for longevity regulates oxidative stress resistance and Mn-superoxide dismutase gene expression in *Caenorhabditis elegans* // *FASEB J.* 1999. Vol. 13. № 11. P. 1385–1393.
  58. Hsu A. L., Murphy C. T., Kenyon C. Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor // *Science.* 2003. Vol. 300. № 5622. P. 1142–1145.
  59. Hwangbo D. S., Gershman B., Tu M. P. et al. *Drosophila* dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body // *Nature.* 2004. Vol. 429. № 6991. P. 562–566.
  60. Johnson T. E. Increased life-span of age-1 mutants in *Caenorhabditis elegans* and lower Gompertz rate of aging // *Science.* 1990. Vol. 249. № 4971. P. 908–912.
  61. Kapahi P., Zid B. M., Harper T. et al. Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway // *Curr. Biol.* 2004. Vol. 14. № 10. P. 885–890.
  62. Kappeler L., Filho Cde M., Dupont J. et al. Brain IGF-1 receptors control mammalian growth and lifespan through a neuroendocrine mechanism // *PLoS Biol.* 2008. Vol. 6. № 10. P. e254.
  63. Kenyon C., Chang J., Gensch E. et al. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type // *Nature.* 1993. Vol. 366. № 6454. P. 461–464.
  64. Kim H. S., Skurk C., Maatz H. et al. Akt/FOXO3a signaling modulates the endothelial stress response through regulation of heat shock protein 70 expression // *FASEB J.* 2005. Vol. 19. № 8. P. 1042–1044.
  65. Kim J. B., Zaehres H., Wu G. et al. Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors // *Nature.* 2008. Vol. 454. № 7204. P. 646–650.
  66. Kops G. J., Dansen T. B., Polderman P. E. et al. Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress // *Nature.* 2002. Vol. 419. № 6904. P. 316–321.
  67. Krishnamurthy J., Torrice C., Ramsey M. R. et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging // *J. clin. Invest.* 2004. Vol. 114. № 9. P. 1299–1307.
  68. 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. № 6655. P. 45–51.
  69. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J. D. et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho // *Science.* 2005. Vol. 309. № 5742. P. 1829–1833.
  70. Kyng K. J., May A., Kolvraa S. et al. Gene expression profiling in Werner syndrome closely resembles that of normal aging // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100. № 21. P. 12259–12264.
  71. Lamitina S. T., Strange K. Transcriptional targets of DAF-16 insulin signaling pathway protect *C. elegans* from extreme hypertonic stress // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* 2005. Vol. 288. № 2. P. C467–474.
  72. Larsen P. L., Albert P. S., Riddle D. L. Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Genetics.* 1995. Vol. 139. № 4. P. 1567–1583.
  73. Lee C. K., Weindruch R., Prolla T. A. Gene-expression profile of the ageing brain in mice // *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25. № 3. P. 294–297.
  74. Lee C. K., Allison D. B., Brand J. et al. Transcriptional profiles associated with aging and middle age-onset caloric restriction in mouse hearts // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. № 23. P. 14988–14993.
  75. Longo V. D., Mitteldorf J., Skulachev V. P. Programmed and altruistic ageing // *Nat. Rev. Genet.* 2005. Vol. 6. № 11. P. 866–872.
  76. Lu T., Pan Y., Kao S. Y. et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain // *Nature.* 2004. Vol. 429. № 6994. P. 883–891.
  77. Macip S., Igarashi M., Fang L. et al. Inhibition of p21-mediated ROS accumulation can rescue p21-induced senescence // *EMBO J.* 2002. Vol. 21. № 9. P. 2180–2188.
  78. Maier B., Gluba W., Bernier B. et al. Modulation of mammalian life span by the short isoform of p53 // *Genes Dev.* 2004. Vol. 18. № 3. P. 306–319.
  79. Marson A., Foreman R., Chevalier B. et al. Wnt signaling promotes reprogramming of somatic cells to pluripotency // *Cell Stem Cell.* 2008. Vol. 3. № 2. P. 132–135.
  80. Matheu A., Maraver A., Klatt P. et al. Delayed ageing through damage protection by the Arf/p53 pathway // *Nature.* 2007. Vol. 448. № 7151. P. 375–379.
  81. McCarroll S. A., Murphy C. T., Zou S. et al. Comparing genomic expression patterns across species identifies shared transcriptional profile in aging // *Nat. Genet.* 2004. Vol. 36. № 2. P. 197–204.
  82. Melendez A., Talloczy Z., Seaman M. et al. Autophagy genes are essential for dauer development and life-span extension in *C. elegans* // *Science.* 2003. Vol. 301. № 5638. P. 1387–1391.
  83. 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. № 6759. P. 309–313.
  84. Mihaylova V. T., Borland C. Z., Manjarrez L. et al. The PTEN tumor suppressor homolog in *Caenorhabditis elegans* regulates longevity and dauer formation in an insulin receptor-like signaling pathway // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96. № 13. P. 7427–7432.
  85. Miller R. A. A position paper on longevity genes // *Sci Aging Knowledge Environm.* 2001. Vol. 2001. № 9. P. vp6.
  86. Morgan S. E., Lovly C., Pandita T. K. et al. Fragments of ATM which have dominant-negative or complementing activity // *Molec. cell. Biol.* 1997. Vol. 17. № 4. P. 2020–2029.
  87. Morley J. F., Morimoto R. I. Regulation of longevity in *Caenorhabditis elegans* by heat shock factor and molecular chaperones // *Molec. cell. Biol.* 2004. Vol. 15. № 2. P. 657–664.
  88. Morrow G., Battistini S., Zhang P. et al. Decreased lifespan in the absence of expression of the mitochondrial small heat shock protein Hsp22 in *Drosophila* // *J. biol. Chem.* 2004. Vol. 279. № 42. P. 43382–43385.
  89. Moskalev A. Radiation-induced life span alteration of *Drosophila* lines with genotype differences // *Biogerontology.* 2007. Vol. 8. № 5. P. 499–504.
  90. Mounkes L. C., Kozlov S., Hernandez L. et al. A progeroid syndrome in mice is caused by defects in A-type lamins // *Nature.* 2003. Vol. 423. № 6937. P. 298–301.
  91. Oh S. W., Mukhopadhyay A., Svrzikapa N. et al. JNK regulates lifespan in *Caenorhabditis elegans* by modulating nuclear translocation of forkhead transcription factor/DAF-16 // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. № 12. P. 4494–4499.
  92. Orr W. C., Sohal R. S. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster* // *Science.* 1994. Vol. 263. № 5150. P. 1128–1130.
  93. Papazoglu C., Mills A. A. p53: at the crossroad between cancer and ageing // *J. Path.* 2007. Vol. 211. № 2. P. 124–133.
  94. Pelicci P. G. Do tumor-suppressive mechanisms contribute to organism aging by inducing stem cell senescence? // *J. clin. Invest.* 2004. Vol. 113. № 1. P. 4–7.
  95. Pennisi E. Premature aging gene discovered // *Science.* 1996. Vol. 272. № 5259. P. 193–194.
  96. Poirier L., Seroude L. Genetic approaches to study aging in *Drosophila melanogaster* // *AGE.* 2005. Vol. 27. № 3. P. 165–182.

97. Rheinwald J. G., Hahn W. C., Ramsey M. R. et al. A two-stage, p16(INK4A)- and p53-dependent keratinocyte senescence mechanism that limits replicative potential independent of telomere status // *Molec. cell. Biol.* 2002. Vol. 22. № 14. P. 5157–1572.
98. Rogina B., Helfand S. L., Frankel S. Longevity regulation by *Drosophila* Rpd3 deacetylase and caloric restriction // *Science*. 2002. Vol. 298. № 5599. P. 1745.
99. Rogina B., Helfand S. L. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to caloric restriction // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101. № 45. P. 15998–16003.
100. Ruan H., Tang X. D., Chen M. L. et al. High-quality life extension by the enzyme peptide methionine sulfoxide reductase // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99. № 5. P. 2748–2753.
101. Scaffidi P., Gordon L., Misteli T. The cell nucleus and aging: tantalizing clues and hopeful promises // *PLoS Biol.* 2005. Vol. 3. № 11. P. e395.
102. Scaffidi P., Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging // *Science*. 2006. Vol. 312. № 5776. P. 1059–1063.
103. Seehuus S. C., Norberg K., Gimsa U. et al. Reproductive protein protects functionally sterile honey bee workers from oxidative stress // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. № 4. P. 962–967.
104. Shi Y., Despons C., Do J. T. et al. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic fibroblasts by Oct4 and Klf4 with small-molecule compounds // *Cell Stem Cell*. 2008. Vol. 3. № 5. P. 568–574.
105. Solari F., Bourbon-Piffaut A., Masse I. et al. The human tumour suppressor PTEN regulates longevity and dauer formation in *Caenorhabditis elegans* // *Oncogene*. 2005. Vol. 24. № 1. P. 20–27.
106. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // *Cell*. 2006. Vol. 126. № 4. P. 663–676.
107. Tatar M., Kopelman A., Epstein D. et al. A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function // *Science*. 2001. Vol. 292. № 5514. P. 107–110.
108. Tissenbaum H. A., Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans* // *Nature*. 2001. Vol. 410. № 6825. P. 227–230.
109. Tomas-Loba A., Flores I., Fernandez-Marcos P. J. et al. Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice // *Cell*. 2008. Vol. 135. № 4. P. 609–622.
110. 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. № 24. P. 3872–3878.
111. Vellai T., Takacs-Vellai K., Zhang Y. et al. Genetics: influence of TOR kinase on lifespan in *C. elegans* // *Nature*. 2003. Vol. 426. № 6967. P. 620.
112. Viswanathan M., Kim S. K., Berdichevsky A. et al. A role for SIR-2.1 regulation of ER stress response genes in determining *C. elegans* life span // *Dev. Cell*. 2005. Vol. 9. № 5. P. 605–615.
113. Walker G. A., Lithgow G. J. Lifespan extension in *C. elegans* by a molecular chaperone dependent upon insulin-like signals // *Aging Cell*. 2003. Vol. 2. № 2. P. 131–139.
114. Wang M. C., Bohmann D., Jasper H. JNK signaling confers tolerance to oxidative stress and extends lifespan in *Drosophila* // *Dev. Cell*. 2003. Vol. 5. № 5. P. 811–816.
115. Wang M. C., Bohmann D., Jasper H. JNK extends life span and limits growth by antagonizing cellular and organism-wide responses to insulin signaling // *Cell*. 2005. Vol. 121. № 1. P. 115–125.
116. Weinert B. T., Timiras P. S. Invited review: Theories of aging // *J. appl. Physiol.* 2003. Vol. 95. № 4. P. 1706–1716.
117. Woodruff R. C., Thompson J. N., Jr. The role of somatic and germline mutations in aging and a mutation interaction model of aging // *J. Anti Aging Med.* 2003. Vol. 6. № 1. P. 29–39.
118. Yamamoto M., Clark J. D., Pastor J. V. et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho // *J. biol. Chem.* 2005. Vol. 280. № 45. P. 38029–38034.
119. Yu J., Vodyanik M. A., Smuga-Otto K. et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells // *Science*. 2007. Vol. 318. № 5858. P. 1917–1920.
120. Yun C., Stanhill A., Yang Y. et al. Proteasomal adaptation to environmental stress links resistance to proteotoxicity with longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105. № 19. P. 7094–7099.
121. Zahn J. M., Sonu R., Vogel H. et al. Transcriptional profiling of aging in human muscle reveals a common aging signature // *PLoS Genet.* 2006. Vol. 2. № 7. P. e115.
122. Zhang X., Gan L., Pan H. et al. Phosphorylation of serine 256 suppresses transactivation by FKHR (FOXO1) by multiple mechanisms. Direct and indirect effects on nuclear/cytoplasmic shuttling and DNA binding // *J. biol. Chem.* 2002. Vol. 277. № 47. P. 45276–45284.
123. Zou S., Meadows S., Sharp L. et al. Genome-wide study of aging and oxidative stress response in *Drosophila melanogaster* // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. № 25. P. 13726–13731.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 92–103

A. A. Moskalev

#### PROSPECTIVE TRENDS IN GENETICS OF AGING AND LONGEVITY

Institute of Biology of Komi Science Center, Ural division of RAS, 28 Kommunisticheskaya ul.,  
Syktyvkar 167982, Russia; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

The current state in genetics of aging and longevity in Russia and abroad has been considered in the analytical review. The key parts of genome regulation of aging have been revealed. The major gene groups, which determine longevity, cell senescence and premature senescence syndromes, have been marked out. The genes, which may serve as aging biomarkers have been noted. Basing on literature data analyses the author has suggested the plan of future investigations in the field of genetics of human longevity, which realization will enable to extend the life span and to improve the quality of life.

**Key words:** longevity genes, genetics of longevity, nematodes, fruit flies, mice, human

А. В. Арутюнян, Л. С. Козина

## МЕХАНИЗМЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ЕГО РОЛЬ В СТАРЕНИИ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;  
e-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

**В обзоре представлен большой фактический материал, свидетельствующий о том, что окислительный стресс является надежным маркером старения. Рассмотрена роль митохондриальных и немитохондриальных источников образования свободных радикалов при физиологическом старении и в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний. Оценено состояние антиоксидантных систем организма при старении; особое внимание уделено исследованиям, касающимся связи между показателями активности антиоксидантных ферментов и продолжительностью жизни, что наиболее наглядно проявляется у трансгенных животных. Приведены данные о низкомолекулярных соединениях, обладающих антиоксидантным свойством и выполняющих роль геропротекторов.**

**Ключевые слова:** активные формы кислорода, окислительный стресс, антиоксидантная система, антиоксидантные ферменты, низкомолекулярные антиоксиданты, короткие регуляторные пептиды, геропротекторы

Существующие теории старения разделяются на два принципиально отличающихся друг от друга типа: теории «случайного» («accidental») старения, вызванного беспорядочными вредными воздействиями на организм, проявляющимися на разных уровнях, и теории запрограммированного старения, вызванного побочными продуктами деятельности генов, обуславливающих повышение репродуктивного здоровья [30, 38]. Даже если не существует специфических генов старения, описаны свыше 7000 аллельных вариантов или мутаций, которые изменяют паттерн (профиль) старения организма. Определенные полиморфизмы (антагонистическая плейотропность) могут лежать в основе общих механизмов старения, тогда как редкие мутации обуславливают частные механизмы старения [1, 96]. Обе категории теорий старения не исключают друг друга, особенно когда речь идет об окислительном стрессе (ОС). Окислительная теория старения, впервые выдвинутая Д. Харманом в 1956 г., постулирует, что свободные радикалы, в норме образующиеся в организме, взаимодействуют с клеточными компонентами и инициируют связанные с возрастом патологические изменения [67].

Усиливающиеся с возрастом окислительные повреждения и повышенная чувствительность к окислительному стрессу короткоживущих организмов относятся к фактам, которые находят поддержку у представителей обеих теорий старения. К их числу можно отнести следующее:

- активные формы кислорода (АФК) играют роль в патогенезе возрастных спорадических заболеваний (болезни Альцгеймера, атеросклероза, диабета) и разных специфических явлений, относящихся к фенотипу старению (атрофия тканей и т. д.);
- устойчивость к ОС характерна для долгоживущих млекопитающих [4, 26]. Обнаружено, что генетические вариации в ферментах антиоксидантной защиты, например ген прионового белка (*PRNP*), оказывают немаловажное влияние на траекторию нормального старения, что согласуется с окислительной гипотезой старения [72, 133].

Несмотря на малочисленность данных о взаимосвязи полиморфизма генов как общего механизма старения и устойчивости к ОС, имеется множество неоспоримых фактов, свидетельствующих о том, что ОС является надежным маркером старения, что установлено на самых разных видах животных [26, 50]. ОС при старении характеризуется повышенной продукцией свободных радикалов и других прооксидантов, сниженным уровнем антиоксидантов и нарушением системы репарации окислительных повреждений. Окислители наподобие АФК, так же как и свободных радикалов азота, выполняют как позитивную, так и негативную функцию в организме. Образно их можно сравнить с огнем, который опасен, но в то же самое время так необходим людям. Они участвуют во многих исключительно важных биологических процессах в организме в качестве сигнальных молекул роста, апоптоза, нейротрансмиссии и т. д. Контроль уровня их содержания в клетке представляет со-

бой сложный регуляторный механизм, нарушающийся при старении в результате дисрегуляции окислительно-восстановительного баланса [20, 136], причем причина подобной дисрегуляции до сих пор не представляется ясной.

Цель данного обзора состоит в том, чтобы представить себе возможный сценарий биологического старения с позиции свободнорадикальной теории. Старение можно определить как сложный многофакторный процесс постепенного изнашивания, наступающий после созревания и приводящий к ослаблению функций организма и смерти. Наиболее современное и точное определение старения сводится к неспособности организма отвечать на стрессовые воздействия и осуществлять регуляцию гомеостаза, тем самым резко ограничивая резервы организма, необходимые для выживания [18, 74, 133].

### Основные источники образования свободных радикалов при старении

Источники подразделяются на митохондриальные, которые имеют принципиальное значение в этом процессе, и немитохондриальные, играющие разную и, зачастую, специфическую роль при старении, особенно в патогенезе связанных с возрастом заболеваний.

#### Митохондриальные источники

Свободные радикалы образуются в электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий (Мх), в моноаминоксидазной реакции, протекающей на внешней митохондриальной мембране и в реакции, катализируемой *NO*-синтетазой. От уровня интенсивности дыхания зависит уровень генерации АФК. Чем выше скорость метаболизма в организме, тем меньше продолжительность его жизни. Две основные реакции с образованием АФК протекают в дыхательной цепи Мх: образование супероксиданиона из кислорода и его дисмутация под влиянием *Mn*-СОД (супероксиддисмутазы) с образованием  $H_2O_2$ , которая разлагается в присутствии  $Fe^{2+}$  в реакции Фентона с выделением исключительно реакционноспособного гидроксильного радикала. С возрастом роль этого процесса увеличивается в связи с тем, что уровень железа при старении повышается [138]. В ЭТЦ генерация АФК наблюдается при функционировании практически всех дыхательных комплексов: *NADH*-дегидрогеназного (I), сукцинатдегидрогеназного (II), *CoQ*-цитохром *C*-редуктазы (III) и IV (цитохром *C*-оксидазы), которые могут осуществлять

одноэлектронный транспорт (рис. 1). Полагают, что основным участком ЭТЦ, на котором происходит одноэлектронное восстановление кислорода с образованием супероксидного радикала, является комплекс III, так как *CoQ* (убихинон) способен восстанавливаться с образованием свободнорадикальной семихиноновой формы *CoQ* (убихинола), являющейся промежуточным продуктом регенерации *CoQ*. Последний неферментативным путем может легко сбрасывать электроны на молекулярный кислород, генерируя супероксидный анион-радикал [55].

В дыхательной цепи митохондрий 95–98 % кислорода подвергается 2 электронному восстановлению с образованием воды, что обеспечивает трансмембранный градиент протонов, энергия которого используется для синтеза АТФ [24, 42].

Наряду с этим, образующиеся в результате одноэлектронного переноса электронов в качестве побочных продуктов АФК (в последовательности реакций, указанной на рис. 2) в физиологических концентрациях принимают участие в регуляции

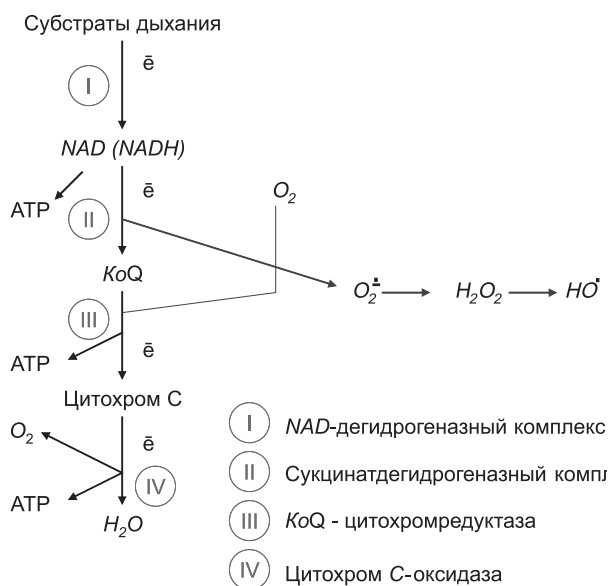


Рис. 1. Образование АФК в дыхательной цепи митохондрий

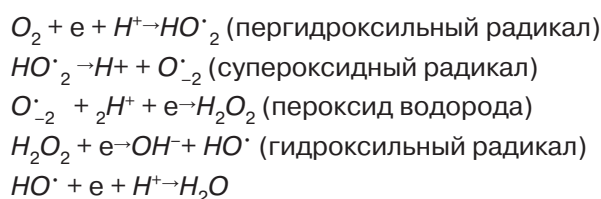


Рис. 2. Последовательность реакций, протекающих с одноэлектронным восстановлением кислорода и образованием АФК

ряда важных метаболических процессов (реакции фосфорилирования, метаболизма кальция и т. д.).

Источником АФК, помимо реакций, протекающих в ЭТЦ внутренней митохондриальной мембраны, является окислительное дезаминирование биогенных аминов с образованием  $H_2O_2$  под влиянием моноаминоксидазы, локализованной на внешней мембране митохондрий, что вносит существенный вклад в повышение устойчивого состояния концентрационного градиента АФК между митохондриальным матриксом и цитозолем [7, 70].

Концентрация супероксидного радикала в митохондриях в 5–10 раз выше, чем в цитозоле и ядре. Превышение этого уровня, а также гиперпродукция  $H_2O_2$ , которая является относительно долгоживущей молекулой, легко диффундирующей через митохондриальные мембраны, создают предпосылки для окислительного повреждения митохондриального матрикса. По мнению ряда исследователей, интенсивное образование  $H_2O_2$  в митохондриях приводит к нарушению межмолекулярных взаимодействий и повреждению внутренней мембраны митохондрий, что было показано при исследовании митохондрий, изолированных из мышечной ткани домашних мух в модельных системах, генерирующих АФК (*Fe-АДФ/аскорбат*, ксантин-ксантиноксидаза и др.) [130, 131].

Наиболее уязвимым к повреждающему действию АФК компонентом митохондрий является митохондриальная ДНК, которая находится в непосредственной близости к АФК-генерирующим участкам и не защищена, в отличие от ДНК ядра, гистоновыми белками, что обуславливает ее высокую степень окисляемости, которая в 10–20 раз выше, чем у ядерной ДНК [7, 123]. Чрезвычайная чувствительность митохондриальной ДНК к повреждающему действию АФК приводит к увеличению числа мутаций мхДНК и вызванному этим подавлению аэробного дыхания вследствие того, что мхДНК кодирует белки-переносчики ЭТЦ. В исследованиях, проведенных на мышцах линии *C57BL6*, было установлено, что экспрессия мРНК митохондриальных генов, кодирующих белки, входящие в состав дыхательных комплексов I, III и IV, при старении существенно подавляется [84]; это явилось подтверждением данных, описанных другой группой исследователей [98, 99]. Показано также, что ДНК митохондрий, выделенных из тканей женских особей, в меньшей степени, по сравнению с ДНК митохондрий мужских особей, подвержена окислительному повреждению [109], что связывают с антиоксидантным

действием эстрогенов, индуцирующих активность *Mn-СОД* и глутатионпероксидазы (ГПО) и более высоким уровнем экспрессии в женском организме 16S rРНК, содержание которого считается маркером клеточного старения и с возрастом снижается [39, 127].

Наряду с ДНК, окислительному повреждению подвергаются митохондриальные белки, в первую очередь белки-переносчики ЭТЦ, инактивируемые супероксидным анион-радикалом и образующимся из  $H_2O_2$  гидроксильным радикалом [26, 42, 144].

Подвергнутые окислительной модификации белки легко распознаются и разрушаются протеазами до аминокислот [7, 48, 60], которые служат источником углерода при синтезе АТФ или реутилизуются в синтезированные *de novo* митохондриальные белки. В окислительном повреждении митохондриальных белков активное участие принимают радикалы оксида азота, генерируемого митохондриальной *NO*-синтетазой, и пероксинитрит, образующийся при взаимодействии оксида азота и супероксидного радикала [40, 107]. Мишенью АФК, помимо ДНК и белков, являются полиненасыщенные жирно-кислотные остатки фосфолипидов митохондриальных мембран, чрезвычайно чувствительные к окислению. Образующиеся при этом пероксильные радикалы ( $ROO\cdot$ ) подвергаются циклическим превращениям и дают начало эндоперекисям, являющимся предшественниками малонового диальдегида, обладающего мутагенными свойствами [26, 85, 86].

Большинство исследователей обнаруживают повышение митохондриальной продукции АФК при старении [24, 30, 102, 106, 108], однако, по данным некоторых авторов, в экспериментах *in vitro* при инкубации с природными субстратами окисления митохондрий, выделенных из тканей молодых и старых животных (сердечная мышца), не наблюдается разницы в уровне генерации АФК [15, 66]. Наряду с этим показано, что митохондрии, выделенные из печени пременопаузальных самок крыс, содержат значительно меньше гидроперекисей липидов и продуктов окислительной модификации ДНК и проявляют более высокую активность антиоксидантных ферментов (*Mn-СОД*, ГПО), чем митохондрии, выделенные из печени самцов крыс соответствующего возраста. При овариэктомии, а также при старении животных не наблюдается гендерных отличий в содержании продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности антиоксидантных ферментов [39, 139].

На основании того, что активности ферментов дыхательной цепи и синтеза АТФ в митохондриях, изолированных из скелетных мышц людей разного возраста (20 и 70 лет, соответственно), мало отличаются между собой, приходят к заключению о том, что митохондрии не имеют отношения к процессу старения [110, 111]. Расхождения в полученных разными авторами данных находят свое объяснение, если рассматривать их с точки зрения основных положений свободнорадикальной теории старения. Поскольку в отсутствие заболеваний и избыточной нагрузки на систему микросомального окисления ксенобиотиков уровень образования АФК находится в прямой зависимости от интенсивности процессов митохондриального окисления [14, 15], понижение продукции АФК является следствием общего снижения окислительно-восстановительных реакций, свойственного процессу старения [32, 101]. Митохондрии, выделенные из разных органов у крыс, имеют тем более низкую интенсивность дыхания, чем старше животное. Таким образом, в старости снижается активность многих процессов, в ходе которых образуются свободные радикалы.

Известно, что митохондрии, изолированные из тканей (печень, мозг, сердечная мышца, почки и легкие) долгоживущих видов птиц, продуцируют значительно меньше АФК, чем митохондрии, выделенные из тканей млекопитающих с той же массой тела. На этом основании была высказана гипотеза о том, что организм птиц генерирует значительно меньше АФК, по сравнению с млекопитающими [35, 36].

Группой исследователей из Комплутенского университета в Мадриде было установлено, что степень ненасыщенности (индекс двойных связей остатков жирных кислот) у млекопитающих на 25–50 % выше, чем у птиц; уровень ПОЛ и степень окислительной модификации белков в митохондриях сердечной мышцы крыс и мышцей в несколько раз превышал интенсивность этих процессов у голубей, канареек и попугайчиков [103, 104, 106].

По мнению В. П. Скулачёва, низкие величины дыхательного контроля и пониженный уровень образования  $H_2O_2$  у птиц может быть обусловлен мягким разобщением дыхания и фосфорилирования, очевидно, присущим митохондриям птиц *in vivo* [23, 129]. Следствием этого является то обстоятельство, что митохондрии птиц менее подвержены окислительным повреждениям, чем митохондрии млекопитающих, что отражается на продолжительности их жизни. В последнее время получила развитие гипотеза, согласно которой в

процессе старения возрастает количество так называемых «дефектных» митохондрий, лишенных способности к окислительному фосфорилированию. Такие митохондрии выбраковываются клетками и подвергаются суициду или митоптозу (по терминологии В. П. Скулачёва), массовый характер которого при старении организма приводит к клеточному апоптозу [128].

Эффективного подавления окислительного повреждения митохондрий при старении можно добиться с помощью ограничения энергетической ценности питания, что способствует увеличению продолжительности жизни [141]. Механизм этого явления не представляется окончательно ясным до настоящего времени. Сравнительная оценка скорости генерации супероксидных радикалов и  $H_2O_2$  митохондриями мозга, сердца и почек крыс, находящихся на нормальном питании и низкокалорийной диете, свидетельствует о том, что геропротекторный эффект низкокалорийного питания связан со снижением интенсивности обмена [6, 140]. По некоторым данным, ограничение питания приводит при этом к снижению индекса ненасыщенности жирных кислот [93] и повышает устойчивость нервной системы к ОС при старении, замедляя развитие нейродегенеративных процессов [41].

#### **Немитохондриальные источники**

**Микросомальное окисление.** Микросомы содержат ферменты системы цитохрома  $P_{450}$ , катализирующие поливалентное окисление ксенобиотиков, в том числе лекарств с одновременной генерацией супероксиданионрадикала и других АФК. Данные об изменении способности метаболизировать лекарственные соединения у людей при старении очень скудны, однако показано, что уровень  $P_{450}$ -монооксигеназ у старых животных снижается, а голодание, которое вызывает хорошо известное пролонгирующее действие на продолжительность жизни, напротив, усиливает экспрессию разных белков семейства  $P_{450}$  [28]. Например, наиболее регулируемым среди 20000 генов, исследованных до и после 24 ч и 48 ч голодания, оказался ген цитохрома  $P_{450} 4A14$  [37]. Полагают, что угнетение с возрастом активности  $P_{450}$ -монооксигеназ вносит вклад в увеличение количества и интенсивности побочных эффектов лекарственных препаратов, обусловленных их токсичностью, у пожилых людей. Это отражается на снижении активности системы антиоксидантной защиты, но не имеет отношения к повышению продукции АФК при старении [57, 58].

*Стимуляция фагоцитирующих клеток.* Метаболическая активность, так называемый дыхательный взрыв фагоцитирующих клеток, является источником образования в НАДФН-оксидазной реакции супероксидного анион-радикала, запускающего каскадный механизм генерации высоко реакционноспособных АФК (гидроксил-радикала, синглетного кислорода и пероксинитрита), обладающих выраженной микробицидной активностью [21, 49]. Основными клетками, продуцирующими АФК при воспалении, являются полиморфно-ядерные лейкоциты, которые содержат несколько систем генерации свободных радикалов [19]. К ним относятся, помимо мембраносвязанной НАДФН-оксидазы, миелопероксидаза нейтрофилов, эозинофильная пероксидаза и *NO*-синтетаза. В качестве индукторов апоптоза в организме выступают стероидные гормоны и цитокины, наиболее изученным из которых является фактор некроза опухолей (ФНО). Одним из наиболее вероятных механизмов образования АФК при действии ФНО является нарушение функции митохондриальной цитохром-С-оксидазы, что выражается в ингибировании IV комплекса ЭТЦ митохондрий с одновременным стимулированием активности сукцинатдегидрогеназы, переносящей электроны на коэнзим Q, что сопровождается образованием супероксидного радикала [9, 21]. Согласно теории стресс-индуцируемого преждевременного старения, сублетальные дозы разных стрессорных факторов (гипероксия, УФ-облучение) приводят к истощению репликативного потенциала пролиферирующих типов нормальных клеток и активации фагоцитов, участвующих в создании очагов микровоспаления, злокачественного перерождения клеток и их гибели вследствие апоптоза [18, 135]. Апоптоз выполняет важную функцию защиты организма от вирусных инфекций: инфицированные клетки, совершая суицид, уменьшают общую популяцию вирусов. Известно, что продукция провоспалительных интерлейкинов в плазме крови при старении повышается [56, 57]. Вместе с тем, обнаружено, что кратковременное голодание (80 ч) вызывает у здоровых людей снижение индекса стимуляции лейкоцитов, активированных опсонизированным зимозаном, фитогемагглютинином Р и конканавалином А [58]. Результаты недавно выполненных экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что повторное кратковременное голодание способствует продлению жизни и играет защитную роль при развитии возрастных заболеваний, одним из основных факторов чего является снижение возрастного провоспалительного статуса организма [53, 87, 88, 93, 95].

## Состояние антиоксидантных систем организма при старении

Основными функциями системы антиоксидантной защиты являются: ограничение интенсивности реакций свободнорадикального и перекисного окисления; защита чувствительных к окислительным повреждениям биомолекул мембран, внутри- и внеклеточных структур от действия свободных радикалов и перекисных соединений; восстановление окислительных молекулярных повреждений. В целом, главная задача системы антиоксидантной защиты состоит в предотвращении и ограничении развития патологических состояний, вызываемых окислительными повреждениями структур организма [5, 26].

Антиоксидантные системы организма подразделяются на две основные группы: ферментативные и неферментативные.

### *Ферментативное звено антиоксидантной защиты*

В процессе эволюции в клетках для защиты от АФК сформировались специализированные системы ферментативных антиоксидантов, к которым относятся СОД, катализирующая реакцию дисмутации супероксиданион-радикала с образованием пероксида водорода и молекулярного кислорода, каталаза, восстанавливающая  $H_2O_2$ , а также глутатионзависимые пероксидазы и трансферазы, разлагающие органические пероксиды. Ферментативные антиоксиданты ингибируют реакции свободнорадикального окисления как на стадии образования свободных радикалов, так и на стадии образования пероксидов и отличаются высокой специфичностью действия, клеточной и органной локализации. Их функциональная активность зависит от металлов, чаще всего железа, которое обычно встречается в составе гема, и меди, цинка, марганца, а также металлоида селена [7, 26, 142].

К антиоксидантным ферментам можно отнести глутатионредуктазу, так как для работы глутатионзависимых ферментов необходим восстановленный глутатион, который образуется, преимущественно, в реакции восстановления, катализируемой глутатионредуктазой [17].

Особая роль в защите клеток животного организма от ОС принадлежит пероксисомам, в которых в больших количествах локализованы все основные антиоксидантные ферменты: *Cu*, *Zn*-СОД, *Mn*-СОД, ГПО и каталаза [52, 54].

Показано, что суммарная активность ферментативных антиоксидантов в пересчете на белок ткани хорошо коррелирует с величиной средней продол-

жительности жизни млекопитающих [46]. Однако попытки связать активность отдельных антиоксидантных ферментов с продолжительностью жизни не обнаружили прямой корреляции между ними, что склонно объяснять избыточным содержанием антиоксидантов, поскольку понижение уровня СОД на 50 % и ГПО на 80 % не сказывалось на продолжительности жизни у разных видов животных. Обнаружено, что у крыс с возрастом уменьшается активность каталазы и повышается активность СОД, при этом не происходит изменений в активности ГПО, несмотря на увеличение ее содержания, наряду с каталазой, в первые два месяца после рождения [26]. Полагают, что выявленная высокая активность этих ферментов делает животных в раннем постнатальном периоде чрезвычайно устойчивыми к окислительному повреждению.

Наиболее весомым аргументом в пользу связи показателей ферментативной антиоксидантной защиты и продолжительности жизни является наличие выраженной корреляции между ними у трансгенных животных. Так, было показано, что мыши, нокаутированные по *Mn*-СОД, погибали в первые 2 нед после рождения, средняя продолжительность жизни составляла около 10 дней. У них отмечались тяжелые формы кардиомиопатии и патологии нервной системы, что сопровождалось значительным снижением активности комплексов I (*NADH*-дегидрогеназы) и II (сукцинатдегидрогеназы) ЭТЦ в митохондриях [91].

Другие исследователи описывают повышение продолжительности жизни мышей с нокаутом по *Mn*-СОД в 2–3 раза под влиянием имитаторов СОД и каталазы [92]. Если животные с генотипом *sod2*<sup>-/-</sup> погибали в первые дни после рождения, то продолжительность жизни гетерозигот была такой же, как у мышей дикого типа [82].

Вместе с тем, мыши *sod2*<sup>+/-</sup> были более чувствительны к токсическому действию параквата, и у них чаще развивались катаракты и лимфомы [89]. Это свидетельствует, что, несмотря на то, что снижение активности СОД не сказывается на продолжительности жизни у гетерозиготных мышей, у них наблюдаются более выраженные изменения, связанные со старением. Для цитоплазматической *Cu,Zn*-СОД получены неоднозначные результаты. В экспериментах на трансгенных дрозофилах с выключенным или гиперэкспрессированным геном *Cu,Zn*-СОД был выявлен прямой защитный эффект данного фермента. Так, продолжительность жизни у дрозофил, нокаутированных по *Cu,Zn*-СОД, была снижена в пять раз, тогда как у трансгенных дрозофил с дополнительными копиями генов СОД и каталазы наблюдалось уве-

личение средней и максимальной продолжительности жизни [100]. На мышцах не было получено такой явной зависимости продолжительности жизни от активности *Cu,Zn*-СОД. Нокаутированные по *Cu,Zn*-СОД мыши имели более низкую (на 25–30 %) продолжительность жизни, дополнительное выключение кодирующего экстрацеллюлярную СОД (*Э*-СОД) гена не приводило к дополнительному уменьшению продолжительности жизни животных с двойным нокаутом [126]. При этом, для 20-месячных мышей с генотипом *sod1*<sup>-/-</sup> были характерны такие признаки преждевременного старения, как потеря мышечной массы и уменьшение двигательной активности [97]. В то же время гиперэкспрессия *Cu,Zn*-СОД у мышей не сказывалась на продолжительности жизни [71]. Некоторые исследователи считают, что гиперэкспрессия *Cu,Zn*-СОД приводит к нейротоксичности, что, в частности, наблюдается у людей с синдромом Дауна (ген *Cu,Zn*-СОД человека находится на 21-й хромосоме), средняя продолжительность жизни которых снижена, в среднем, в два раза. Ни ингибирование, ни гиперпродукция *Э*-СОД не сказывались на продолжительности жизни мышей, хотя нокауты по *Э*-СОД были более чувствительны к действию гиперпероксии [43], а у старых животных с гиперэкспрессией фермента наблюдалось уменьшение повреждений нейронов и возрастного нарушения памяти [80]. Трансгенные мыши с избыточной экспрессией СОД, ГПО и каталазы обладали повышенной устойчивостью к ОС, а при снижении активности этих генов у животных развивались признаки преждевременного старения [46, 47, 81].

Выключение транскрипции генов многих антиоксидантных ферментов снижает устойчивость животных к прооксидантным воздействиям и продолжительность их жизни, однако нарушения основных ферментативных механизмов синтеза АФК, как сигнальных молекул, также имеет негативные последствия для организма [57].

У человека, в отличие от животных, в нормальных условиях содержание ферментативных антиоксидантов при старении постоянно и мало зависит от пола, возраста, веса и других физиологических параметров, однако ряд патологических состояний сопровождается изменением их концентрации и активности в клетках и тканях [3, 44, 140]. Значительное снижение уровня ферментативных антиоксидантов в опухолях позволяет предположить, что нарушение их синтеза может лежать в основе злокачественной трансформации клеток [27, 47].

### Неферментативное звено антиоксидантной защиты

Помимо антиоксидантных ферментов, защиту клеток от окислительных повреждений осуществляет также ряд природных низкомолекулярных соединений, которые подразделяются на группы гидрофильных и липофильных антиоксидантов. К гидрофильным относятся восстановленный глутатион и некоторые другие *SH*-содержащие соединения (например, цистеин, метионин и тиоредоксины), аскорбат, мочевая кислота, билирубин и др. Наиболее распространенными липофильными антиоксидантами являются токоферол (витамин С), каротиноиды, убихинон (коэнзим Q) и флавоноиды, обладающие антирадикальной активностью. Большая роль в системе антиоксидантной защиты организма принадлежит хелаторам ионов металлов переменной валентности, среди которых следует выделить церулоплазмин, металлотионеины, ферритин и трансферрины.

Одним из важных механизмов антиоксидантного действия соединений неферментативной природы является их способность взаимодействовать со свободными радикалами кислорода. Например, в качестве перехватчика, способного «тушить» синглетный кислород, выступают жирорастворимые витамины группы А (каротиноиды). Одним из наиболее эффективных «тушителей» синглетного кислорода является  $\beta$ -каротин. При взаимодействии с богатыми двойными связями  $\beta$ -каротиноидами синглетный кислород переходит в триплетное состояние. Одна молекула  $\beta$ -каротина способна инактивировать около 1000 молекул  $^1O_2$  [22]. Кроме каротиноидов, к числу «тушителей» синглетного кислорода относятся токоферолы и гистидин. «Ловушками» гидроксильного радикала являются эндогенно образующиеся этанол, метанол, муравьиная кислота [8]. Существует несколько путей взаимодействия глутатиона с АФК. Во-первых, *GSH* ферментативно с участием ГПО разлагает пероксид водорода, о чем мы уже упоминали. Во-вторых, оно осуществляется неферментативно, то есть путем прямого взаимодействия с  $^1O_2$ ,  $HO\cdot$  и  $O_2^{\cdot-}$ , конкурируя в последнем случае с супероксиддисмутазой [26]. Являясь акцептором этих радикалов, *GSH* окисляется, образуя при этом промежуточные формы, а в конечном счете — *GSSG*. Наконец, в-третьих, глутатион способен косвенно осуществлять антирадикальную защиту, спонтанно взаимодействуя с разными пероксидами и свободными радикалами органических соединений, образующихся при действии АФК. Эти реакции могут

протекать и под воздействием селеннезависимой ГПО, которая отождествляется с ферментами группы глутатион-S-трансфераз [17, 20]. Помимо глутатиона, активные радикалы кислорода способны «перехватывать» и другие низкомолекулярные соединения, к числу которых относится аскорбиновая и мочевая кислоты. Являясь водорастворимым соединением, аскорбат участвует как в интра-, так и в экстрацеллюлярных процессах. Взаимодействуя с АФК, аскорбат образует промежуточный радикал семидегидроаскорбат, который диспропорционирует с образованием молекулы аскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислот. Необходимо иметь в виду, что в некоторых случаях, при увеличении уровня железа в организме, аскорбат может выступать в качестве восстановителя железа и оказывать прооксидантное действие, способствуя усилению генерации гидроксильных радикалов [22]. Мочевая кислота образуется при катаболизме пуринов в результате окислительных превращений гипоксантина и ксантина в печени и слизистой оболочке кишечника под влиянием ксантиноксидазы. Мочевая кислота, присутствующая в плазме крови, является эффективным акцептором  $HO\cdot$  радикалов и синглетного кислорода [31]. Кроме того, мочевая кислота стабилизирует уровень аскорбата в плазме крови, защищая его от окислительных превращений.

Следует отметить также антирадикальные свойства аминокислоты таурина, присутствующей в большинстве клеток эукариотов и экстрацеллюлярно в разных жидких средах организма. Наиболее высоки концентрации свободного таурина в клетках, где интенсивно идет образование АФК. Таурин непосредственно реагирует с АФК, образуя менее реакционноспособные соединения и защищая, тем самым, клетки от повреждения [45, 105].

В настоящее время все большее внимание привлекают антиоксидантные и, в частности, антирадикальные свойства эндогенного гистидинсодержащего дипептида карнозина, который обладает хелатирующими свойствами, способен воздействовать на разные стадии свободнорадикального и перекисного окисления и нейтрализовать практически все основные АФК. В опытах *in vitro* и *in vivo* получены косвенные и прямые подтверждения взаимодействия карнозина с супероксидным, пероксильным и гидроксильным радикалами, причем по способности к нейтрализации супероксидного радикала карнозин хотя и уступает СОД, но сравним с аскорбатом и  $\alpha$ -токоферолом. Последнее

может быть чрезвычайно важным для тканей, которые бедны СОД, аскорбатом и  $\alpha$ -токоферолом, но для которых существует повышенная опасность ОС (нервные клетки, мышечная ткань), где именно карнозин способен обеспечить реальную защиту от свободнорадикального окисления. Карнозин служит ловушкой пероксильного и гидроксильного радикалов, а также защищает от синглетного кислорода, предохраняя от окисления липиды, белки и ДНК [4].

Наряду с этим, существует мнение, что низкомолекулярные антиоксиданты по эффективности перехвата свободных радикалов на несколько порядков уступают СОД и другим антиоксидантным ферментам. Вследствие этого полагают, что они осуществляют свое антиоксидантное действие путем индукции антиоксидантных ферментов [16, 77].

Необходимо также отметить наличие антирадикальных свойств у белков, хелатирующих ионы железа и других металлов с переменной валентностью. В первую очередь, это трансферрин, лактоферрин и церулоплазмин. Антирадикальные и антиоксидантные свойства этих белков подробно рассмотрены в ряде работ J. M. C. Gutteridge [62–65]. Трансферрин — гликопротеид, обеспечивающий перенос железа из кишечника в кровяное русло. Из крови трансферрин попадает в клетки, где железо используется для дальнейшего синтеза. Путем рецепторопосредованного фагоцитоза внутри везикул с кислым значением  $pH$  железо освобождается из трансферрина, а апобелок удаляется из клетки. Внутриклеточный транспорт железа осуществляется в виде комплексов с низкомолекулярными хелаторами — цитратом, АТФ, ГТФ. Как уже указывалось, основная роль трансферрина и близкого ему по структуре лактоферрина, содержащегося в молоке и выделяющегося фагоцитами при их активации, состоит в акцептировании «свободного» железа, что препятствует образованию радикалов  $HO\cdot$  в реакциях Фентона, катализируемых ионами  $Fe$  [22, 45]. Значимую роль в этом процессе играет церулоплазмин, *Си*-содержащий белок, обеспечивающий окисление  $Fe^{2+}$  до  $Fe^{3+}$  и делающий тем самым железо доступным для связывания трансферрином.

Что касается других гидрофильных антиоксидантов, существенный интерес в последнее время представляют данные о роли эпифиза и продуцируемого этой железой гормона мелатонина в механизмах старения [2, 33, 34, 116]. Установлено, что мелатонин и его метаболиты, в частности  $N^1$ -ацетил- $N^2$ -формил-5-метоксикинурамин, препятствуют раз-

витию ОС путем непосредственного взаимодействия с АФК, прежде всего с  $OH\cdot$ -радикалом [29, 118]. Наряду с этим, мелатонин способен повышать активность ряда антиоксидантных ферментов [124, 134], а также стимулировать синтез глутатиона [122, 143] и проявлять синергизм при действии других антиоксидантов [83]. Кроме того, показано, что мелатонин эффективен в подавлении утечки электронов в митохондриальной ЭТЦ [79].

Считается, что старение является одним из факторов, ведущих к уменьшению уровня мелатонина. Исследования показали, что с возрастом снижается уровень мелатонина в крови, а также уменьшение секреторной способности эпифиза имеет место у разных видов млекопитающих [115]. У старых особей крыс, сирийского хомяка и монгольской песчанки было отмечено возрастное уменьшение мелатонина в эпифизе [113]. Аналогичные результаты были получены при исследовании уровня мелатонина и его конечных продуктов в крови у человека [125]. Зародыши и новорожденные млекопитающие, включая человека, сами не образуют мелатонина, а пользуются поступающим через плаценту гормоном, а потом — с молоком матери. Секретция мелатонина начинается лишь на 3-м месяце развития ребенка. С возрастом синтез мелатонина в эпифизе резко увеличивается и достигает максимума уже в первые годы жизни (не позднее 5 лет), а затем в течение всей жизни человека постепенно и плавно снижается. Снижение уровня мелатонина вносит значительный вклад в развитие нейродегенеративных заболеваний при старении [132]. При старении снижение функции эпифиза проявляется, прежде всего, в нарушении ритма секреции мелатонина и снижении уровня его секреции [2, 120, 121], причем более низкий уровень мелатонина регистрировали в крови у старых животных даже ночью [119]. Показано, что удаление эпифиза в молодом возрасте приводит к существенному уменьшению продолжительности жизни крыс, по сравнению с контролем. Учитывая выраженные антиоксидантные свойства мелатонина, это не может не сказаться на общем состоянии антиоксидантной системы (АОС). С возрастом уменьшается количество синтезируемого мелатонина в эпифизе, и из-за недостатка этого антиоксиданта организм более подвержен ОС и риску развития нейродегенеративных заболеваний [112–114, 117]. Таким образом, уровень мелатонина снижается как раз тогда, когда организм в нем больше всего нуждается по причине развития возрастной антиоксидантной недостаточности. Однако неясно, является ли

уменьшение образования мелатонина следствием возрастных изменений в эпифизе или возрастных заболеваний, связанных с действием свободных радикалов, так как эти процессы обычно проявляются одновременно.

Крайне малочисленны в литературе сведения относительно возрастных изменений содержания липофильных антиоксидантов. Имеются сведения о том, что уровень содержания  $\alpha$ -токоферола в плазме и общего токоферола крови человека не претерпевает заметных изменений с возрастом. Однако концентрация  $\gamma$ -токоферола в плазме,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферола в тромбоцитах и общего токоферола, так же как соотношения концентраций токоферола в плазме и тромбоцитах, при этом значительно снижаются [137]. Отмечается также снижение содержания коэнзима Q10 в тканях крыс и человека при старении [73]. Некоторыми исследователями было обнаружено увеличение с возрастом уровня содержания витамина E в тканях легких, печени и некоторых регионах мозга [108].

Таким образом, весьма отрывочный и несистематизированный характер данных о возрастных изменениях отдельных компонентов АОС не позволяет прийти к однозначному заключению об их непосредственной связи с процессами старения. Проведя анализ работ по возрастным вариациям компонентов АОС у животных и человека, В. К. Кольтовер [14, 15] пришел к заключению о том, что в органах и тканях, не затронутых какой-либо возрастной патологией, активность СОД и других компонентов АОС при старении снижается (по крайней мере, в очень старом возрасте). Такое снижение активности компонентов АОС может отражать возрастное уменьшение интенсивности окислительного метаболизма [59, 90]. Если же старение сопровождается какой-либо патологией, то активность СОД и других компонентов АОС не снижается или даже несколько повышается с возрастом [51, 61]. Такой характер возрастных вариаций может отражать интенсификацию свободнорадикальных процессов в соответствующих органах и тканях [68, 69].

Несмотря на признание свободнорадикальной теории старения, большинство геронтологов и биохимиков считают, что старение, как и любая важная биологическая функция, обусловлено действием многих молекулярных механизмов. В. П. Скулачев [24] указывает на три таких основных механизма: 1) укорочение теломер вследствие выключения теломеразы на ранних стадиях эмбриогенеза; 2) выключение с возрастом механизма, инду-

цирующего синтез белков теплового шока в ответ на денатурирующие воздействия; 3) неполное подавление генерации АФК и неполное обезвреживание образовавшихся АФК. Перечисленные механизмы не могут привести к немедленной гибели организма, но ослабляют его резистентность, что, впрочем, оказывается решающим при возникновении критических ситуаций. По крайней мере, один из механизмов, а именно — свободнорадикальное окисление, в значительной степени подвергается регуляции и может быть компенсирован в определенных временных пределах.

Эти взгляды не только подкрепляют важность свободнорадикальной теории старения, но и служат научным основанием для поиска геропротекторов среди средств, регулирующих процессы свободнорадикального и перекисного окисления, повышающих эффективность антиоксидантной защитной системы организма. С учетом того, что процесс старения клетки сопровождается свободнорадикальными повреждениями (прежде всего, в генетическом аппарате и биомембранах), становится оправданным поиск фармакологических средств продления жизни — геропротекторов — среди биологически активных соединений, обладающих антиоксидантными свойствами. В последнее время все большее внимание геронтологов, физиологов и биохимиков, врачей разных специальностей привлекают препараты, специальным образом выделенные из тканей животных или полученные синтетическим путем, которые структурно представляют собой короткие ди-, три-, тетрапептиды [25, 75, 76].

Эндогенные пептиды, обладающие разнообразными регуляторными функциями, способны оказывать выраженное влияние на неспецифическую резистентность организма, в том числе на процессы свободнорадикального, перекисного окисления и состояние антиоксидантной защитной системы организма [10–13, 78, 94].

## Литература

1. Анисимов В. Н. Средства профилактики преждевременного старения (геропротекторы) // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 55–74.
2. Анисимов В. Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // Рос. физиол. журн. 1998. Т. 83. № 8. С. 1–10.
3. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989.
4. Болдырев А. А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. М: Изд-во МГУ, 1998.
5. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. 1998. № 7. С. 43–50.

6. Гусев В. А. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 41–49.
7. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Мед. пресса, 2006.
8. Зайцев В. В. Свободнорадикальные процессы и метаболизм гидроперекисей в гепатоцитах // В кн.: Гепатоцит / Под ред. Л. Д. Лукьяновой. М.: Наука, 1985. С. 125–146.
9. Зенков Н. К., Меньщикова Е. Б., Вольский Н. Н., Козлов В. А. Внутриклеточный окислительный стресс и апоптоз // Успехи соврем. биол. 1999. Т. 119. № 5. С. 440–449.
10. Козина Л. С. Влияние биологически активных тетрапептидов на свободнорадикальные процессы // Бюл. экспер. биол. 2007. Т. 143. № 6. С. 690–692.
11. Козина Л. С., Арутюнян А. В., Стволинский С. Л. и др. Регуляторные пептиды защищают нейроны мозга от гипоксии в экспериментах *in vivo* // Докл. АН. 2008. Т. 418. № 3. С. 419–422.
12. Козина Л. С., Арутюнян А. В., Стволинский С. Л., Хавинсон В. Х. Оценка биологической активности регуляторных пептидов в модельных экспериментах *in vitro* // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 1. С. 68–73.
13. Козина Л. С., Стволинский С. Л., Федорова Т. Н. и др. Изучение антиоксидантных и мембранопротекторных свойств коротких пептидов в модельных экспериментах // Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии. 2008. № 6. С. 31–36.
14. Кольтовер В. К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы // Успехи геронтол. 1998. Вып. 2. С. 37–42.
15. Кольтовер В. К. Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 33–40.
16. Кольтовер В. К. Свободнорадикальная теория старения и антиоксиданты: ревизия // Тез. докл. XX съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова, 4–8 июня 2007 г., М., 2007. С. 78.
17. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Обмен глутатиона // Успехи биол. химии. М.: Наука, 1990. Т. 31. С. 157–179.
18. Лысенко А. В., Арутюнян А. В., Козина Л. С. Пептидная регуляция адаптации организма к стрессорным воздействиям. СПб.: ВМедА, 2005.
19. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К. Окислительный стресс при воспалении // Успехи соврем. биол. 1997. Т. 117. С. 155–171.
20. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Изд-во «Арта», 2008.
21. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006.
22. Осипов А. Н., Азизова О. А., Владимиров Ю. А. Активные формы кислорода и их роль в организме // Успехи биол. химии. М.: Наука, 1990. Т. 31. С. 180–208.
23. Скулачев В. П. О биохимических механизмах эволюции и роли кислорода // Биохимия. 1998. Т. 63. Вып. 11. С. 1570–1579.
24. Скулачев В. П. Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование концепции Вейсмана // Биохимия. 1997. Т. 62. Вып. 11. С. 1369–1399.
25. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука, 2003.
26. Хавинсон В. Х., Баринов В. А., Арутюнян А. В., Малинин В. В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003.
27. Abiaka C., Al-Awadi F., Al-Sayer H. et al. Serum antioxidant and cholesterol level in patients with different types of cancer // J. clin. Lab. Anal. 2001. Vol. 295. P. 230–234.
28. Agrawal A. K., Shapiro B. H. Constitutive and inducible hepatic cytochrome P450 in senescent male and female rats and response on low dose Phenobarbital // Drug Metabolism Dispos. 2003. Vol. 31. P. 612–619.
29. Allegra M., Reiter R. J., Tan D. X. et al. The chemistry of melatonin interaction with reactive species // J. Pineal Res. 2003. Vol. 34. P. 1–10.
30. Allen R. G., Tresini M. Oxidative stress and gene regulation // Free Radic. Biol. Med. 2000. Vol. 28. P. 463–499.
31. Ames B., Catheart R., Hochsteun E. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical-caused aging and cancer // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1981. Vol. 78. P. 6858–6862.
32. Ames B. N., Shigenaga M. K., Hagen T. M. Mitochondrial decay in aging // Biochem. Biophys. Acta. 1995. Vol. 1271. P. 165–170.
33. Anisimov V. N., Arutjunyan A. V., Khavinson V. Kh. Effects of pineal gland preparation Epihalamin on free-radical processes in humans and animals // Neuroendocr. Lett. 2001. Vol. 22. P. 9–18.
34. 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.
35. Barja G. Mitochondrial free radical production and aging in mammals and birds // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998. Vol. 854. P. 224–238.
36. Barja G., Cadenas S., Rojas C. et al. A decrease of free radical production near critical targets as a cause of maximum longevity in animals // Comp. Biochem. Physiol. Mol. Biol. 1994. Vol. 108. P. 501–512.
37. Bauer M., Hamm A. C., Bonaus M. et al. Starvation response in mouse liver shows strong correlation with life span-prolonging processes // Physiol. Genomics. 2004. Vol. 17. P. 230–244.
38. Beckman K. B., Ames B. N. The free radical theory of aging matures // Physiol. Rev. 1998. Vol. 78. P. 547–581.
39. Borras C., Sastre J., Garcia-Sala D. et al. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males // Free Radic. Biol. Med. 2003. Vol. 34. P. 546–552.
40. Boveris A., Costa L. E., Cadenas E., Poderoso J. J. Regulation of mitochondrial respiration by ADP, oxygen, and nitric oxide // Methods Enzymol. 1999. Vol. 301. P. 188–198.
41. Bronwen M., Mattson M. P., Maudsley S. Caloric restriction and intermittent fasting: Two potential diets for successful brain aging // Aging Res. Reviews. 2006. Vol. 5. P. 332–353.
42. Cadenas E., Davies K. J. A. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging // Free Rad. Biol. Med. 2000. Vol. 29. № 3–4. P. 222–230.
43. Carlsson L. M., Jonsson J., Edlund T., Marklund S. L. Mice lacking extracellular superoxide dismutase are more sensitive to hyperoxia // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 6264–6268.
44. Cengiz M., Seven M., Suyugul N. Antioxidant system in Down syndrome: a possible role in cataractogenesis // Genet. Couns. 2002. Vol. 13. P. 339–342.
45. Cotgreave S., Moldeus P., Orrenius S. Host biochemical defense mechanisms against prooxidants // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1988. Vol. 28. P. 189–212.
46. Cutler R. G. Oxidative stress and aging: catalase is a longevity determinant enzyme // Rejuvenation. Res. 2005. Vol. 8. P. 138–140.
47. Cutler R. G. Genetic stability and oxidative stress: Common mechanisms in aging and cancer // Free Radical and Aging. Basel: Birkhauser Verlag, 1992. P. 31–46.
48. Davies K. J. A. Oxidative stress: the paradox of aerobic life // Biochem. Soc. Symp. 1995. Vol. 61. P. 1–31.

49. *De Coursey T. E., Ligeti E.* Regulation and termination of NADPH oxidase activity // *Cell. Mol. Life Sci.* 2005. Vol. 62. P. 2173–2193.
50. *De Magalhaes J. P., Church G. M.* Cells discover fire: employing reactive oxygen species in development and consequences for aging // *Exp. Geront.* 2006. Vol. 41. P. 1–10.
51. *Dehaan J. B., Chstiano F., Lanello R. C., Kola I.* Cu/Zn-superoxide dismutase and glutathione peroxidase during aging // *Biochem. Mol. Biol. Inter.* 1995. Vol. 35. P. 1281–1297.
52. *Del Rio L. A., Sandalino L. M., Palma J. M.* A new cellular function for peroxisomes related to oxygen free radicals? // *Experientia (Basel)*. 1990. Vol. 46. P. 989–992.
53. *Descamps O., Riondel J., Ducros V., Rousset A. M.* Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting // *Mech. Aging Dev.* 2005. Vol. 126. P. 1185–1191.
54. *Dhaunsi G. S., Hugou I., Hanevold C. D.* Peroxisomal participation in the cellular response to oxidative stress of endotoxin // *Molec. cell. Biochem.* 1993. Vol. 126. P. 25–35.
55. *Finkel T., Holbrook N. J.* Oxidants, oxidative stress and the biology of aging // *Nature*. 2000. Vol. 408. № 9. P. 239–247.
56. *Franceschi C., Ottaviani E.* Stress, inflammation and natural immunity in the aging process. A new theory // *Aging (Milano)*. 1997. Vol. 9. P. 30–31.
57. *Gilka M., Stoian I., Atanasiu V., Virgolici B.* The oxidative hypothesis of senescence // *J. Postgrad. Med.* 2007. Vol. 53. № 3. P. 207–213.
58. *Gilca M., Chirila M., Dinu V.* Effect of fasting (80 h.) on the luminol enhanced chemiluminescence of the polymorphonuclear leucocytes in healthy human subjects // *Rom. J. Intern. Med.* 2003. Vol. 41. P. 75–81.
59. *Gomi F., Dooley M., Matsuo M.* Effects of oxygen inhalation on the antioxidant capacity of lungs, livers, and brains in normal and vitamin E-deficient rats at various ages // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1995. Vol. 41. P. 139–149.
60. *Grune T., Reinheckel T., Davies K. J. A.* Degradation of oxidized proteins in mammalian cells // *FASEB J.* 1997. Vol. 11. P. 526–534.
61. *Gsell W., Conrad R., Hickethier M. et al.* Decreased catalase activity but unchanged superoxide dismutase activity in brains of patients with dementia of Alzheimer type // *J. Neurochem.* 1995. Vol. 64. P. 1216–1223.
62. *Gutteridge J. M. C.* Fate of oxygen free radicals in extracellular fluids // *Biochem. Soc. Trans.* 1982. Vol. 10. P. 71–73.
63. *Gutteridge J. M. C.* Antioxidant properties of caeruloplasmin towards iron and copper dependent oxygen radical formation // *FEBS Lett.* 1983. Vol. 157. P. 30–40.
64. *Gutteridge J. M. C.* Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage // *Clin. Chem.* 1995. Vol. 41. № 12. P. 1819–1828.
65. *Gutteridge J. M. C., Stocks J.* Caeruloplasmin: physiological and pathological perspectives // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1981. Vol. 14. P. 257–329.
66. *Hansford R. G., Hogue B. A., Mildaziene V.* Dependence of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formation by rat heart mitochondria on substrate availability and donor age // *J. Bioenerg. Biomembr.* 1997. Vol. 1. P. 89–95.
67. *Harman D.* Aging: A theory based on free radicals and radiation chemistry // *J. Geront.* 1956. Vol. 11. P. 298–300.
68. *Harman D.* The aging process: major risk factor for disease and death // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1991. Vol. 88. P. 5360–5363.
69. *Harman D.* Aging: Prospects for further increases in the functional life span // *Age.* 1994. Vol. 17. P. 119–146.
70. *Hauptman N., Grimsby J., Shih J. C., Cadenas E.* The metabolism of tyramine by monoamine oxidase A/B causes oxidative damage to mitochondrial DNA // *Arch. Biochem. Biophys.* 1996. Vol. 335. P. 295–304.
71. *Huang T. T., Carlson E. J., Gillespie A. M. et al.* Ubiquitous overexpression of CuZn superoxide dismutase does not extend life span in mice // *J. Geront. A. Biol. Sci. & Med. Sci.* 2000. Vol. 55. P. B5–B9.
72. *Kachiwata S. J., Harris S. E., Wright A. F. et al.* Genetic influences on oxidative stress and their association with normal cognitive aging // *Neurosci. Lett.* 2005. Vol. 386. P. 116–120.
73. *Kalen A., Appelkvist E. L., Dallner G.* Age-related changes in the lipid composition of rat and human tissues // *Lipids.* 1989. Vol. 24. P. 579–584.
74. *Khavinson V. Kh.* Peptides and Ageing // *Neuroendocr. Lett.* 2002. Vol. 23. Suppl. 3 (special issue).
75. *Khavinson V. Kh., Malinin V. V.* Gerontological aspects of genome peptide regulation. Karger AG, Basel, 2005.
76. *Khavinson V. Kh.* Peptide regulation of ageing. SPb.: Humanistica, 2008.
77. *Koltover V. K.* Antioxidant therapy of aging: the systems reliability overlook // *Adv. Geront.* 2007. Vol. 20. № 3. P. 45.
78. *Kozina L. S., Arutjunyan A. V., Khavinson V. Kh.* Antioxidant properties of geroprotective of the pineal gland // *Arch. Geront. Geriatr. Suppl.* 1. 2007. P. 213–216.
79. *Leon J., Acuna-Castroviejo D., Escames G. et al.* Melatonin mitigates mitochondrial malfunction // *J. Pineal Res.* 2005. Vol. 38. P. 1–9.
80. *Levin E. D., Christopher N. C., Crapo J. D.* Memory decline of aging reduced by extracellular superoxide dismutase over expression // *Behav. Genet.* 2005. Vol. 35. P. 447–453.
81. *Linford N. J., Schriener S. E., Rabinovitch P. S.* Oxidative damage and aging: spotlight on mitochondria // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. P. 2497–2499.
82. *Linnane A. W., Kios V., Vitetta L.* Healthy aging: regulation of the metabolome by cellular redox modulation and prooxidant signaling systems: the essential roles of superoxide anion and hydrogen peroxide // *Biogerontology.* 2007. Vol. 8. P. 445–467.
83. *Lopez-Burillo S., Tan D. X., Mayo J. C. et al.* Melatonin, xanthurenic acid resveratrol, RGCG, vitamin C and alpha-lipoic acid differentially reduce oxidative DNA damage induced by Fenton reagents; a study of their individual and synergistic actions // *J. Pineal Res.* 2003. Vol. 34. P. 269–277.
84. *Manczak M., Jung Y., Park S. et al.* Time-course of mitochondrial gene expressions in mice brains: implications for mitochondrial dysfunction, oxidative damage, and cytochrome c in aging // *J. Neurochem.* 2005. Vol. 92. P. 494–504.
85. *Mao H., Schnetz-Boutaud N. C., Wesenseel J. P. et al.* Duplex DNA catalyzes the chemical rearrangement of malondialdehyde deoxyguanosine adduct // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96. P. 6615–6620.
86. *Marnett L. J.* Lipid peroxidation — DNA damage by malondialdehyde // *Mut. Res. Fund. Mol. Mech. Mutagen.* 1999. Vol. 424. P. 83–95.
87. *Martin B., Mattson M. P., Maudsley S.* Caloric restriction and intermittent fasting. Two potential diets for successful brain aging // *Aging Res. Rev.* 2006. Vol. 5. P. 332–353.
88. *Martin G. M.* Genetic engineering of mice to test the oxidative damage theory of aging // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005. Vol. 1055. P. 26–34.
89. *Martin V., Sainz R. M., Mayo J. C. et al.* Daily rhythm of gene expression in rat superoxide dismutases // *Endocr. Res.* 2003. Vol. 29. P. 83–95.
90. *Matsuo M., Gomi F., Kuramoto K., Sagai M.* Food restriction suppresses an age-dependent increase in the exhalation rate of pentane from rats: a longitudinal study // *J. Geront.* 1993. Vol. 48. P. 133–138.
91. *Melov S., Coskun P., Patel M. et al.* Mitochondrial disease in superoxide dismutase 2 mutant mice // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96. P. 846–851.
92. *Melov S., Doctrow S. R., Schneider J. A. et al.* Lifespan extension and rescue of spongiform encephalopathy in superoxide dismutase 2 nullizygous mice treated with superoxide

- dismutase-catalase mimetics // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. 8348–8353.
93. *Merry B. J.* Molecular mechanisms linking calorie restriction and longevity // *J. Biochem. Cell Biol.* 2002. Vol. 34. P. 1340–1354.
94. *Morozov V. G., Khavinson V. Kh.* Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction // *Int. J. Immunopharmacology.* 1997. Vol. 19. № 9/10. P. 501–505.
95. *Mulas M. F., Demuro G., Mulas C. et al.* Dietary restriction counteracts age-related changes in cholesterol metabolism in the rat // *Mech. Aging Dev.* 2005. Vol. 126. P. 648–654.
96. *Muller F. L., Lustgarten M. S., Jang Y. et al.* Trends in oxidative aging theories // *Free Radic. Biol. Med.* 2007. Vol. 43. P. 393–399.
97. *Muller F. L., Song W., Liu Y. et al.* Absence of CuZn superoxide dismutase leads to elevated oxidative stress and acceleration of age-dependent skeletal muscle atrophy // *Free rad. Biol. Med.* 2006. Vol. 40. P. 1993–2004.
98. *Navarro A., Del-Pino M. J. S., Gomez C. et al.* Behavioral dysfunction, brain oxidative stress, and impaired mitochondrial electron transfer in aging mice // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. Vol. 282. P. R985–R992.
99. *Navarro A., Gomez C., Lopez-Cepero J. M., Boveris A.* Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. Vol. 286. P. R505–R511.
100. *Orr W. C., Sohal R. S.* Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster* // *Science.* 1994. Vol. 263. P. 1128–1130.
101. *Orrenius S., McConkey D. J., Bellomo G., Nicolera V.* Role of Ca<sup>2+</sup> in toxic cell killing // *Trends Pharmacol. Sci.* 1989. Vol. 10. P. 281–285.
102. *Ozawa T.* Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging // *Physiol. Rev.* 1997. Vol. 77. № 2. P. 425–464.
103. *Pamplona R., Portero-Otin M., Requena J. R. et al.* A low degree of fatty acid unsaturation leads to lower lipid peroxidation and lipoxidation-derived protein modification in heart mitochondria of the longevous pigeon than in the short-lived rat // *Mech. Aging Dev.* 1999. Vol. 106. P. 283–296.
104. *Pamplona R., Portero-Otin M., Ruba D. et al.* Heart fatty acid unsaturation and lipid peroxidation, and aging rate are lower in the canary and the parakeet than in mouse // *Aging Clin. Exp. Res.* 1999. Vol. 11. P. 44–49.
105. *Pasantes-Morales H., Wright C., Ganll G.* Taurine protection of lymphoblastoid cells from iron-ascorbate induced damage // *Biochem. Pharmacol.* 1985. Vol. 34. P. 2205–2207.
106. *Perry J. J., Fan L., Tainer J. A.* Developing master keys to brain pathology, cancer and aging from the structural biology of proteins controlling reactive oxygen species and DNA repair // *Neuroscience.* 2007. Vol. 145. P. 1280–1299.
107. *Poderoso J. J., Lisdero C., Shopfer F. et al.* The regulation of mitochondrial oxygen uptake by redox reactions involving nitric oxide and ubiquinol // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 37709–37716.
108. *Pollack M., Leeuwenburgh C.* Molecular mechanisms of oxidative stress in aging: free radicals, aging, antioxidants and disease // In: *Handbook of oxidants and antioxidants in exercise* / C. K. Sen, L. Packer and O. Hanninen, eds, 2000. P. 881–921.
109. *Proteggente A. R., England T. G., Rehman A. et al.* Gender differences in steady-state levels of oxidative damage to DNA in healthy individuals // *Free Radic. Res.* 2002. Vol. 36. P. 157–162.
110. *Rasmussen U. F., Krstrup P., Kjaer M., Rasmussen H. N.* Experimental evidence the mitochondrial theory of aging. A study of isolated human skeletal muscle mitochondria // *Exp. Gerontol.* 2003. Vol. 38. P. 877–886.
111. *Rasmussen U. F., Krstrup P., Kjaer M., Rasmussen H. N.* Human skeletal muscle mitochondrial metabolism in youth and senescence no signs of functional changes in ATP formation and mitochondrial oxidative capacity // *Europ. J. Physiol.* 2003. Vol. 446. P. 270–278.
112. *Reiter R. J.* The aging pineal gland and its physiological consequences // *Bio Essays.* 1992. Vol. 14. P. 169–175.
113. *Reiter R. J.* Experimental observations related to the utility of melatonin in attenuating age-related diseases // *Успехи геронтол.* 1999. Вып. 3. С. 121–132.
114. *Reiter R. J.* Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin // *Progr. Neurobiol.* 1998. Vol. 56. P. 359–384.
115. *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.
116. *Reiter R. J., Guerrero J. M., Garcia J. J., Acuno-Gastroviejo D.* Reactive oxygen intermediates, molecular damage and aging. Relation to melatonin // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 254. P. 410–424.
117. *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.
118. *Reiter R. J., Tan D. X., Mayo J. C. et al.* Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications // *Acta Biochim. Polon.* 2003. Vol. 50. P. 1129–1146.
119. *Reiter R. J.* The pineal gland and melatonin in relation to aging: summary of the theories and of the data // *Exp. Gerontol.* 1995. Vol. 30. P. 199–212.
120. *Reiter R. J., Caberra J., Sainz R. M.* Melatonin as a pharmacological agent against neuronal loss in experimental models of Huntington's disease, Alzheimer's disease and parkinsonism // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999. Vol. 890. P. 471–485.
121. *Reiter R. J., Tan D. X., Kim S. J.* Melatonin as a pharmacological agent against oxidative damage to lipids and DNA // *Proc. West Pharmacol. Soc.* 1998. Vol. 41. P. 229–236.
122. *Reiter R. J., Tan D. X., Terron M. P. et al.* Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions // *Acta Biochim. Polon.* 2007. Vol. 54. P. 1–9.
123. *Richter C., Park J. W., Ames B. N.* Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1988. Vol. 85. P. 6465–6467.
124. *Rodriguez C., Mayo J. C., Sainz R. M. et al.* Regulation of antioxidant enzymes: a significant role of melatonin // *J. Pineal Res.* 2004. Vol. 36. P. 1–9.
125. *Sack R. L., Lewy A. J., Erb D. L. et al.* Human melatonin production decreases with age // *J. Pineal Res.* 1986. Vol. 3. P. 379–388.
126. *Sentman M. L., Granstrom M., Jakobson H. et al.* Phenotypes of mice lacking extracellular superoxide dismutase and copper- and zinc-containing superoxide dismutase // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. P. 6904–6909.
127. *Sies H.* Oxidative stress — from basic research to clinical application // *Amer. J. Med.* 1991. Vol. 91. Suppl. 3C. P. S31–38.
128. *Skulachev V. P.* Aging and the programmed death phenomena // In: *Topics in current genetics.* Vol. 3. Model systems in ageing / Nystrom T., Osiewacz H.D., eds. Berlin: Springer-Verlag, 2003. P. 191–238.
129. *Skulachev V. P.* Mitochondria, reactive oxygen species and longevity: some lessons from the Barja group // *Aging Cell.* 2004. Vol. 3. P. 17–19.
130. *Sohal R. S.* Hydrogen peroxide production by mitochondria may be a biomarker of aging // *Mech. Aging Dev.* 1991. Vol. 60. P. 189–198.
131. *Sohal R. S., Dubey A.* Mitochondrial oxidative damage, hydrogen peroxide release, and aging // *Free Rad. Biol. Med.* 1994 Vol. 16. P. 621–626.

132. *Srinivasan V., Pandi-Perumal S. R., Maestroni G. J. et al.* Laboratory values in fit aging individuals-sexagenarians through centenarians // *Clin. Chem.* 1992. Vol. 38. P. 1167–1185.
133. *Stojan G. M., Atanasiu V., Virgolici B.* The oxidative hypothesis of senescence // *J. Postgrad. Med.* 2007. Vol. 53. P. 207–213.
134. *Tomas-Zapico C., Coto-Montes A.* A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes // *J. Pineal. Res.* 2005. Vol. 39. P. 99–104.
135. *Toussaint O., Remacle J.* Stress and energy metabolism in age related processes // In: *Molecular Gerontology. Research Status and Perspectives* / Rattan S.I., Toussaint O., eds. Plenum Press. N.Y., 1996. P. 87–110.
136. *Valko M., Leibfritz D., Moncol D. et al.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2007. Vol. 39. P. 44–84.
137. *Vataserry G. T., Johnson G. J., Krezowski A. M.* Changes in vitamin E concentrations in human plasma and platelets with age // *J. Amer. Coll. Nutr.* 1983. Vol. 2. P. 369–375.
138. *Vercellotti G. M.* A balanced budget-evaluating the iron economy // *Clin. Chem.* 1996. Vol. 42. P. 657.
139. *Vina J., Sastre J., Pallardo F., Borras C.* Mitochondrial theory of aging: importance to explain why females live longer than males // *Antioxid. Redox. Signal.* 2003. Vol. 5. P. 549–556.
140. *Wachsmann J. T.* The beneficial effects of dietary restriction: reduced oxidative damage and enhanced apoptosis // *Mutat. Res.* 1996. Vol. 350. P. 24–34.
141. *Weindruch R., Keenan K. P., Carney J. M. et al.* Caloric restriction mimetics: Metabolic interventions // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001. Vol. 56. P. 20–33.
142. *Wendel A.* Enzymes acting against reactive oxygen // *Enzymes — Tools and Targets.* Basel: Karger, 1988. P. 161–167.
143. *Winiarska K., Fraczyk T., Malinska D. et al.* Melatonin mitigates diabetes-induced oxidative stress in rabbits // *J. Pineal Res.* 2006. Vol. 40. P. 168–176.
144. *Zhang Y., Marclat O., Giulivi C. et al.* The oxidative inactivation of mitochondrial electron transport chain components and ATPase // *J. Biol. Chem.* 1990. Vol. 265. P. 16330–16336.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 104–116

*A. V. Arutjunyan, L. S. Kozina*

#### MECHANISMS OF FREE RADICAL OXIDATION AND ITS ROLE IN AGING

St.-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dynamo, St.-Petersburg 197110;  
e-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

The review covers enormous literature data arguing that oxidative stress is a reliable marker of aging. The role of mitochondrial and non-mitochondrial sources of free radical species in physiological aging and in pathogenesis of age-dependent diseases is discussed. The state of antioxidant systems of an organism in aging is described; special attention is paid to the studies of the interrelation between antioxidant enzyme activities and life expectancy, which becomes more apparent with transgenic animals. Data are presented on low molecular weight compounds that have antioxidant properties and serve their purpose as geroprotectors.

**Key words:** *reactive oxygen species, oxidative stress, antioxidant system, antioxidative enzymes, low molecular antioxidants, short regulatory peptides, aging, geroprotectors*

*В. Н. Новосельцев, А. И. Михальский*

## **МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И СТАРЕНИЕ: ПРОГРАММА НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Институт проблем управления РАН, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 65; e-mail: novoselc@yandex.ru; mikhalsk@mail.ru

**Рассматриваются вопросы математического моделирования в связи с изучением старения и долголетия. Представлены направления исследований, в которых ожидается наибольший эффект от применения математического моделирования для решения проблемы радикального продления жизни человека.**

**Ключевые слова:** старение, математическое моделирование, научные исследования, продление жизни

В последние годы отмечается все больший прогресс к математическому моделированию как новому методу исследования разных процессов в природе, живых системах и обществе. Это объясняется общим прогрессом науки — модельное описание требует формальной ясности и недвусмысленности. Еще в 1975 г. было замечено, что «теперь любая теоретическая... мысль, как правило, оформляется в виде математической модели. Это не случайно — повысились требования к точности и четкости высказываемых соображений» [40].

Применение моделирования в биологии связано с тем, что модели позволяют обосновывать и выдвигать для экспериментальной проверки гипотезы относительно внутренних механизмов функционирования биосистем, основанные на экспериментальных данных. Поскольку биологические системы имеют сложную, изменяющуюся во времени и пространстве структуру, открыты для потоков энергии и информации и в них реализуются разнообразные процессы управления, эти системы постепенно стали одним из наиболее привлекательных объектов для моделирования [7, 15, 31, 39, 40]. В настоящее время важным направлением в этой области стало моделирование процессов старения и долголетия. Работы по этой тематике, начавшиеся еще в 1960-х гг., сегодня интенсивно ведутся во всем мире, что связано с появлением новых технологий воздействия на живые организмы на всех уровнях, от органелл до популяций. В нашей стране, несмотря на активность ряда организаций и исследователей, целостное понимание

проблемы моделирования в геронтологии пока не сложилось.

Цель настоящей публикации — изложение целостной программы научных исследований в области математического моделирования старения и долголетия, которая могла бы помочь в формулировании целей и определении наиболее важных и перспективных направлений исследований, отражая широкий круг современных теорий и представлений о старении.

Изучение возможности радикального увеличения продолжительности жизни человека, выяснение степени влияния на продолжительность жизни человека генетики, стиля жизни и окружающей среды являются главными целями научных исследований в геронтологии. Наряду с увеличением средней продолжительности жизни человека, необходимо выяснить возможность увеличения продолжительности «здоровой» жизни. Кроме того, важную роль играет обоснование эффективности применения для человека разных методик продления жизни, апробированных на лабораторных животных.

### **I. Математическое моделирование фундаментальных механизмов старения**

Наиболее важным направлением исследований в геронтологии является анализ фундаментальных механизмов старения и смертности. Все биологические системы, включая организмы, стареют. Однако кардинальные причины, пути и фундаментальные механизмы этого процесса до сих пор, в основном, не ясны [1, 2, 7, 47, 56].

Процессы регулирования и процессы управления в организме различаются. Регулирование осуществляется, в основном, на физиологическом уровне, а управление — на уровне систем, интегрирующих их деятельность (нервная, иммунная, гуморальная). Феномен старения рассматривается как результат потери эффективности систем на обоих уровнях —

уровне физиологических систем и на высшем уровне управления. Сознание человека также может быть отнесено к интегрирующим системам. Анализ процессов регулирования и управления как базы, на которой происходит старение организма, прежде всего, включает в себя разработку концепции и математических моделей, объясняющих феномен старения как результат регулирования и управления в сложноорганизованных биологических системах. В частности, моделирование должно прояснить значение для старения и долголетия распределения ресурсов между сохранительными и восстановительными системами организма.

Не менее важным разделом моделирования является анализ сохранительных систем организма с точки зрения развития и предотвращения старения. Сохранительные системы (прежде всего системы, обеспечивающие относительно слабую окислительную уязвимость организма) предотвращают возникновение повреждений на клеточном уровне и, тем самым, препятствуют развитию старения. Моделирование этих процессов позволит понять роль таких систем в развитии старения и возникновении феномена долголетия у человека [21, 31]. Сюда же относятся процессы старения иммунной системы [42, 43, 104].

Анализ роли головного мозга (включая сознание) в управлении процессом старения человека представляет собой следующую по значению задачу. Роль головного мозга в процессах старения сегодня исследована далеко недостаточно, в основном — в работах зарубежных исследователей. При моделировании процессов старения мозга основное внимание уделяется старению отдельных компонент мозговой системы. В то же время влияние сознания на процесс старения практически не рассматривается, хотя организация образа и стиля жизни является одной из важнейших его функций.

Наконец, моделирование регуляторных и защитных интегрирующих систем организма играет не последнюю роль. Анализ и математическое моделирование механизмов функционирования этих систем позволит уточнить их роль в протекании процессов старения и оценить их эффективность с точки зрения возможности достижения долголетия [2, 51]. В частности, такой анализ должен учитывать соотношения, существующие между параметрами организма, его склонность к заболеваниям, наличие врожденной уязвимости и пр.

*Математическое моделирование теорий старения.* Существенным элементом математического моделирования процессов старения является содер-

жательный анализ существующих и вновь выдвигаемых теорий старения. Все классические теории старения имеют между собой много общего, различаясь постулированием причин и акцентированием тех или иных аспектов старения. Математическое моделирование позволяет сравнивать разные теории, выделять их общие положения и проверять адекватность таких теорий современным данным о старении и долголетию [23, 51, 88, 118]. Для проверки адекватности теорий старения могут быть использованы как данные о продолжительности жизни животных (характеристики старения лабораторных и диких популяций дрозофилы *D. melanogaster* и плодовых мушек *Medfly* и *Mexfly*, продолжительность жизни нематоды *C. elegans* и пр.), так и данные по продолжительности жизни человека. К ним относятся исторические данные по разным странам [14] и результаты современных исследований по продолжительности жизни в разных культурах (например, парагвайское племя *Ache* [72] или канадская секта гуттеритов). Кроме того, возможно привлечение результатов исследований по продолжительности жизни людей в разных социальных и экологических условиях и при разных паттернах поведения. К первым, например, относятся условия, существующие в разных регионах РФ, а ко вторым — характеристики старения и продолжительности жизни при сидячем и активном образе жизни.

Проверка адекватности классических теорий старения современным экспериментальным данным на основе разработанных математических моделей, прежде всего, должна включать в себя модель смертности Б. Гомпертца [67]. Затем следует рассмотреть теорию запрограммированного старения (Вейсман А., 1900, [115]), теорию темпа жизни (Пирл Р., 1928 [100], Sohal Р. С. [108]) и теорию накопления мутаций (Медавар П., 1952 [81]). Будут проанализированы теория окислительных повреждений (Харман Д., 1956 [69]; Эмануэль Н. М., 1958 [50]) и теория антагонистической плейотропии (Уильямс Г., 1957 [85]). Кроме того, будут рассмотрены пороговая теория (Смит М., 1963 [61, 80]), теория одноразовой сомы (*disposable soma theory* — Кирквуд Т., 1980 [76]) и, наконец, митохондриальная и термодинамическая [8] теории старения.

Что касается новых теорий, планируется провести математическое моделирование теломерной теории старения и рассмотреть модель для анализа редуцированной теории старения [36].

*Эволюционные аспекты старения.* Если эволюция использует оптимальные принципы, то

старение оказывается закономерным и эволюционно обусловленным явлением. Математическое моделирование позволяет проверить это утверждение и связать эволюционную оптимальность с индивидуальным старением. В этом контексте целесообразно рассмотреть следующие направления исследований:

1) *математическое обоснование предопределенности старения как оптимальной стратегии эволюции*; такой анализ должен включать подход Т. Кирквуда о недостаточном вложении энергии в процессы самосохранения [76] и концепцию А. В. Халявкина [48] о возможном нестарении организмов в специальных условиях;

2) *математическое моделирование процессов искусственного отбора, направленного на увеличение продолжительности жизни*; при этом необходимо построить оценку оптимальности процессов естественного отбора в разных условиях [32, 87] и проверить гипотезу оптимальности при искусственном отборе [35];

3) *взаимосвязь эволюции и сознания человека*; представляется важным рассмотреть сознание как продукта эволюции и анализ сознания в качестве механизма эволюции. Для формализации рассматриваемых понятий в программу включена разработка математического описания разных гипотез, связывающих эволюцию человека и его сознание.

*Старение и оптимальность биологических систем.* Согласно принципам эволюционной оптимальности, эволюция приводит к появлению оптимальных систем. Однако при анализе биосистем необходимо учитывать и ограничения, имеющиеся в эволюционном процессе. В частности, следует учитывать концепцию Н. Рашевского (1950-е гг., [37]) об адекватной конструкции организмов, которой предшествовали представления о минимальной и оптимальной их конструкции. Необходимо также в рамках представления об оптимальности биосистем проанализировать переход от генетического управления к организменному [38]. Вероятно, именно этот переход приводит к началу старения в организмах.

Этот раздел включает в себя следующие направления работ:

- математическое моделирование эволюционно оптимальных стратегий развития, репродукции и выживания [32, 87, 99, 111];
- моделирование индивидуальных паттернов реализации оптимальных эволюционных стратегий (в частности, паттернов яйценосения у плодовых мушек [30, 87]);

- моделирование возникновения долгоживущих особей как результат индивидуальных особенностей распределения ресурсов [41, 87];
- моделирование индивидуальных и популяционных механизмов репродуктивного и пострепродуктивного поведения с точки зрения оптимальности продолжительности жизни.

*Моделирование нормального и патологического старения.* Для современного общества характерно достоверное и постоянное увеличение продолжительности жизни человека в экономически развитых странах со скоростью примерно два с половиной года за десятилетие [93]. Общее постарение населения приводит к тому, что назрело понятие «естественной смерти от старости» [66]. Нормальное старение как раз и заканчивается такой смертью. Разные заболевания модулируют этот процесс, приводя к преждевременной смерти. Особое значение при моделировании патологического старения следует уделить генетическим аномалиям.

В рамках этого раздела должны быть рассмотрены следующие проблемы: моделирование модулирующих процессов «аллостатической нагрузки» на развитие старения и продолжительность жизни [53]; моделирование изменения свойств и накопления окисленных белков с возрастом и влияние этого накопления на состояние организма человека [12, 96].

Кроме того, возможно моделирование старения «здорового» организма, моделирование возрастной заболеваемости и роли возрастных и хронических заболеваний в сокращении продолжительности жизни по сравнению с предсказываемой. Отдельное внимание следует обратить на моделирование механизмов прогерии и болезни Альцгеймера.

*Математические модели механизмов старения физиологических систем.* Старение физиологических систем организма в разных разделах программы рассматривается с разных позиций. В одних случаях детально описывается сама система (структура), в других — ее поведение (функция). В настоящем разделе рассматриваются структурные процессы старения. Так, система дыхания рассматривается как стареющая анатомическая структура, а математическое моделирование должно включать процессы клеточного старения трахей, альвеол, бронхов и т. д. Аналогичным образом рассматриваются и другие физиологические системы. Имеется в виду, что такие модели должны представлять собой, прежде всего, разные варианты компартментальных моделей [28].

В настоящее время существует множество моделей, описывающих функционирование физиологических систем, находящихся в стационарном

режиме (работающих в «быстром» времени). Однако моделей, в которых рассматривается поведение этих систем в «медленном» времени (процессы старения), практически нет [89].

Целью такого моделирования является как собственно анализ старения рассматриваемых систем, так и получение основы для построения их моделей в рамках концепции естественных технологий. Целесообразно моделирование процессов старения нервной системы и головного мозга, старения регуляторных и энергетической систем организма, моделирование процессов деления и роста клеток и морфогенеза. Возможно моделирование субклеточных транспортных процессов (проникновение белков через мембрану, облегченный транспорт, активный транспорт) и моделирование роли клеточных процессов в старении.

Планируется создание математических моделей старения костного мозга и кроветворной системы, старения сердца и сосудистой системы, математической модели старения репродуктивной и гормональной систем организма. В результате, возможно создание виртуальной модели стареющего организма (модель нематоды *C. elegans*, модель дрозофилы и модель организма человека).

*Моделирование реакций организма на его окружение и роль этих реакций в старении.* Реакция организма на внешние воздействия отражает его адаптационные способности. Рассматривая старение как процесс снижения гомеостатической способности поддержания жизни [34, 88], моделирование этих реакций проясняет механизмы старения. В этом разделе программы представлены следующие направления:

- моделирование криогенных воздействий на клетку и целостный организм;
- моделирование физиологических адаптаций [94, 95];
- моделирование результатов слабых воздействий на живые организмы и изменения адаптационных свойств организма с возрастом.

Должен быть проведен сравнительный анализ характеристик старения в изменяющихся условиях.

## **II. Математическое моделирование процессов старения в рамках концепции естественных технологий организма**

Системно-биологической основой математического моделирования процессов старения является концепция естественных технологий организма, предложенная академиком А. М. Уголевым

в 1989 г. [46]. В рамках этой концепции организм рассматривается как система, реализующая разные технологические цепочки поддержания жизни. Технология понимается как совокупность методов и инструментов для достижения желаемого результата, способ преобразования «данного в необходимое». В биологических системах технология представляет собой совокупность механизмов и способов преобразования вещества, энергии и информации для получения целостной системы организма.

*Разработка концепции, объясняющей старение как снижение функциональных способностей естественных технологических систем.* Одной из наиболее адекватных теорий старения в современной биологической науке является теория окислительных повреждений [50, 69]. Ее сущность состоит в том, что старение организма объясняется накоплением поврежденных белков.

Целью концепции, обсуждаемой в настоящем разделе, является развитие альтернативной точки зрения, состоящей в следующем. Вместо того, чтобы рассматривать накопление пораженных веществ в организме, предлагается оценивать непосредственно влияние такого накопления на снижение эффективности физиологических систем [30, 34].

Предполагается создание соответствующих математических моделей, в которых выходным сигналом является непосредственно показатель, описывающий эффективность работы разных физиологических систем. Планируется разработка структурных моделей естественных технологий в их совокупности и определение оптимальной размерности системы естественных технологий для моделирования старения. Кроме того, будет проведена разработка концепции интегрирующей роли энергетического гомеостаза организма, разработка концепции естественной смерти от старости в модели естественной технологии и, наконец, разработка модели клеточных процессов в рамках совокупности естественных технологий как основы моделирования темпов снижения показателей эффективности, описывающих функционирование отдельных физиологических систем [24, 27].

*Моделирование отдельных систем организма как существенных элементов системы естественных технологий.* В этом разделе физиологические системы должны рассматриваться как обобщенные средства доставки в организм и выведения из него разных веществ, а системы высшего уровня (включая сознание) — как средство получения и использования информации о внешнем мире. Старение при таком подходе моделируется как снижение эффек-

тивности таких механизмов практически во всех системах организма (желудочно-кишечный тракт, легочная система, почки, печень, костный мозг как кроветворная система, кровообращение, иммунная и гормональная системы, центральная и периферическая нервная системы, высшие механизмы управления — головной мозг и сознание [27, 56]).

*Моделирование интегрирующих связей в системе естественных технологий организма.* Обычно под интегрирующими системами в организме понимают физиологические системы, объединяющие совокупность систем «нижнего уровня» в единое целое. К ним относят нервную и гуморальную системы, иногда — лимфатическую и кровеносные. В нашем понимании главным интегрирующим звеном системы естественных технологий должна быть система обеспечения организма энергией. Энергетический гомеостаз позволяет не только объединять физиологические системы, но и моделировать процесс прекращения жизнедеятельности. В настоящее время созданы первые варианты модели естественных технологий с системой кислородного гомеостаза [25].

Программа предусматривает моделирование блока гомеостаза как центрального элемента, объединяющего процессы естественных технологий. Кроме того, должно быть проведено моделирование междисциплинарных интерфейсов «старение/гомеостаз» и «гомеостаз/старение» [25, 26]. Такие интерфейсы обеспечивают взаимодействие разных моделей в системе естественных технологий, которые пишутся в терминах разных научных дисциплин. С одной стороны, они должны предусматривать моделирование эффекта старения отдельных физиологических систем на процессы поддержания энергетического гомеостаза организма, с другой — отражать влияние снижающегося энергетического ресурса на эффективность работы разных физиологических систем. В заключение возможно моделирование гомеостаза как процесса снижения гомеостатической способности организма с возрастом.

*Сценарное моделирование процессов старения и наступления смерти в рамках концепции естественных технологий организма.* Важное место в моделировании процессов старения занимает сценарный подход [16], позволяющий проводить многовариантный ситуационный анализ процессов старения, включая наступление смерти. Каждая организменная функция может снижать с возрастом свою эффективность по разным законам, реализуя всевозможные сценарии старения.

Сценарий, вообще говоря, является некоторой оценкой возможного старения системы. Он связывает между собой, с одной стороны, изменение внешних условий, а с другой — изменение собственных переменных системы. Сценарный подход в рамках концепции естественных технологий можно применять для прогнозирования поведения систем организма и определения продолжительности жизни человека при тех или иных экологических, социальных и экономических условиях. Кроме того, этот подход можно использовать для исследования эффективности решений, принимаемых по отношению к изменениям окружающей среды, и их сравнения, а также для выбора и построения оптимальных решений по управлению окружающей средой.

Возможные направления исследований включают построение прогноза продолжительности жизни для разных сценариев изменения экологической обстановки в регионах России и построение прогноза увеличения продолжительности жизни в регионах России в зависимости от управленческих решений. Кроме того, возможна проверка результатов моделирования по данным о старении и продолжительности жизни человека на материале регионов страны [19].

### III. Математическое моделирование продолжительности жизни

Существуют два типа математических моделей: модели систем и модели данных [65]. Модели систем — это модели, в которых рассматривается структура системы и протекающие в ней процессы. В соответствии с этим в предыдущих разделах рассматривались модели старения биологических систем, в которых существенную роль играла структура системы, процессы и механизмы ее старения.

В моделях данных оперируют самими данными без рассмотрения структуры и процесса функционирования системы. Модели продолжительности жизни являются моделями данных и имеют дело, прежде всего, с возрастом наступления смерти. Причины и способы реализации процессов старения в таких моделях либо не рассматриваются вообще, либо отступают на второй план. Например, в классической модели Гомпертца смертность дифференцируется только по причинам, но не по механизмам ее наступления.

*Анализ и развитие существующих математических моделей продолжительности жизни.* Большое число созданных к настоящему времени моделей продолжительности жизни требует кри-

тического рассмотрения для выявления существенных принципов, важных для моделирования старения. Выявленные характеристики будут учтены при развитии новых математических моделей старения и продолжительности жизни [2, 119].

Следует рассмотреть математическое моделирование феномена существования видовой продолжительности жизни и развитие классических моделей продолжительности жизни с учетом гетерогенности популяции. В частности, это относится к подходу Л. Пиантелли [102] и гомеостатическому подходу В. Н. Новосельцева [24, 34].

*Разработка подходов и математических моделей для предсказания ожидаемой продолжительности жизни экспериментальных животных и человека.* Хотя проблема оценки ожидаемой продолжительности жизни у человека имеет большое социальное и экономическое значение, попытки ее решения в настоящее время не дали существенных результатов [70]. Такую задачу, в частности, ставили в связи с клиническими (послеоперационными) аспектами, и она также не привела к появлению адекватных математических моделей [112]. Поэтому продолжается поиск методов решения задачи на экспериментальных животных (червях, плодовых мушках и грызунах) [59, 83, 97].

Подобные методы основаны на математических моделях, использующих корреляционные связи, которые существуют между разными индикаторами (предикторами) и продолжительностью жизни [29, 92].

Для животных целесообразно провести разработку математических моделей для предсказания продолжительности жизни у дрозофилы [90], плодовых мушек *Medfly*, *Mexfly* и продолжительности жизни у грызунов, а для человека — определение генетических детерминантов продолжительности жизни и выяснение роли окружающей среды и медицинского обслуживания в изменении продолжительности жизни.

*Моделирование воздействий на организм с целью увеличения продолжительности жизни.* Этот раздел программы представляет прикладной интерес, поскольку основная часть проблемы увеличения продолжительности жизни связана как с поиском разного рода детерминантов долголетия, так и с определением воздействий фармакологической, физической, химической и электрической природы, продлевающих жизнь [1]. Сложность проблемы состоит в том, что геронтологический результат воздействий на человека может быть

непосредственно определен лишь спустя большой период времени (десятилетия). Моделирование разнообразных воздействий на организм целесообразно использовать при определении позитивного ответа организма на воздействие и имеет целью оптимизацию полученного эффекта.

В программу работ включен анализ и моделирование ограничений энергетической ценности и ограничений питания [68, 109], анализ роли ограничения репродукции в увеличении продолжительности жизни человека и экспериментальных животных [58, 68], анализ и моделирование результатов применения герпротекторов (мелатонин, пептиды и т. д. [1]).

Особое внимание должно уделяться моделированию результатов субклеточных воздействий на продолжительность жизни (ион Скулачёва [49]). Возможно моделирование влияния криогенных воздействий на продолжительность жизни и моделирование стрессорных воздействий и эффекта гормезиса и связей, существующих между гормональными эффектами и продолжительностью жизни.

Должен быть математизирован анализ связей между стрессоустойчивостью и продолжительностью жизни у модельных животных и у человека [52]. Следует проанализировать влияние холодных воздействий, эффекты радиации и других слабых воздействий на организм человека. Кроме того, возможно моделирование результатов воздействия на мозг (электрические, электромагнитные и т. д.) с целью продления жизни. Такие работы ведутся, как правило, за рубежом [84, 106].

Важную роль будут играть исследование и математическое моделирование влияния условий жизни в разных этнических и религиозных культурах на продолжительность жизни. Особое значение следует уделить моделированию роли генетических модификаций в продлении жизни [63, 64, 110].

*Математические модели, описывающие продолжительность здоровой жизни.* Большое внимание в геронтологии уделяется продолжительности активной жизни (в отличие от продолжительности жизни вообще). Это объясняется необходимостью сохранения здоровья до максимально возможного возраста. При этом достигается не только положительный социальный эффект, но и получают экономические преимущества от увеличения доли работоспособного населения в стареющем обществе.

Для моделирования продолжительности активной жизни можно использовать многостадийные демографические модели, марковские и полумарковские модели, модели с нечеткой логикой [62, 79]. Такие модели рассматривают разные уровни по-

тери здоровья — от полного здоровья до смерти. Модели различаются по характеристикам законов перехода между состояниями и по принципам отнесения индивидуума к конкретным состояниям.

У животных это связано с разработкой и анализом моделей с дебилизацией. Экспериментально наблюдаемые особенности поведения мух, проводящих в неподвижности существенную часть жизни в старших возрастах (супинное поведение), позволяют строить математические модели активной продолжительности их жизни [98, 104, 107].

Разработка возрастных биологических индексов (как поведенческих, так и физиологических) позволит параметризовать процесс старения и выделить в нем стадии, адекватные процессу инвалидизации у человека. Должны быть проанализированы математические модели биологического возраста человека [3, 5, 11, 74, 75].

Кроме того, особое внимание должно быть уделено моделированию болезней старения. Имеются в виду болезни, развивающиеся в старших возрастах из-за снижения способности организма человека эффективно реагировать на внешние воздействия, инфекции, хронические заболевания.

Моделирование процессов дизабильности — важная часть программы. Под дизабильностью понимается хроническая неспособность человека выполнять фиксированные действия, необходимые в повседневной жизни [54, 55, 60, 78]. Необходимо исследовать распространенность этого явления в разных возрастных и социальных группах, временную динамику изменения распространенности дизабильности, связь дизабильности и смертности с генетическими и социально-экономическими факторами.

В заключение рассматриваются математические модели инвалидности. Инвалидность понимается как медицински установленный факт потери здоровья вследствие заболевания. Моделируется распространенность инвалидности в разных возрастных группах, динамика изменения распространенности инвалидности в возрастных группах, связь инвалидности со смертностью.

*Анализ и моделирование изменения продолжительности жизни человека в исторической перспективе.* В исторической перспективе средняя продолжительность жизни человека растет. Математическое моделирование позволяет выделить роль разных факторов в этом процессе. Планируется моделирование изменения продолжительности жизни человека на основании палеодемографических данных и расчет таблиц дожития и распределения возраста смерти древнего человека [73].

Целесообразно провести моделирование и анализ феномена радикального увеличения продолжительности жизни человека от древности до нашего времени.

#### **IV. Математическое моделирование и анализ процессов старения и потери здоровья на уровне отдельных групп и популяций**

Старение, продолжительность жизни, изменение состояния здоровья подвержены множеству неконтролируемых факторов и их описывают как случайные процессы, которые можно изучать только при массовом проявлении, то есть при изучении групп индивидуумов и популяций. При этом существенным оказывается учет специфики собираемых статистических данных и специфические свойства популяции.

*Методы анализа, учитывающие специфику и организацию сбора данных.* Построение математических моделей изменения показателей здоровья, заболеваемости и смертности населения производят на основании продольных и поперечных данных (включая когортный анализ по данным, полученным по временным срезам) [22].

*Анализ данных популяционной генетики.* Цель настоящего раздела — математическое моделирование для поиска генетических детерминант здорового долголетия. С современных позиций, долголетие и состояние здоровья человека в старости являются наследуемыми признаками. По данным о продолжительности жизни и состоянии здоровья близнецов показано, что генетически продолжительность жизни обуславливается примерно на 25 % [71], уязвимость по отношению к смертности от всех причин — примерно на 50 % [116], а степень генетической обусловленности дееспособности в возрасте старше 75 лет лежит в пределах 10–45 % [21]. Исследование долголетия и состояния здоровья родственников позволяет выявлять генетические признаки, связанные со здоровым долголетием [114, 117]. Математическое моделирование выступает в качестве инструмента, позволяющего связывать и комбинировать генетические и демографические данные.

*Математическое моделирование и анализ связи хронической заболеваемости со старением и смертностью людей.* Изучение и моделирование связи между уровнем хронической инвалидизации и смертностью в старших возрастных группах является целью исследований в настоящем разделе. Вопрос о связи здоровья и долгожительства связан с изучением влияния адаптационных механизмов на

продолжительность жизни. Считая, что организм человека, помимо репродуктивной функции, может тратить ресурсы либо на сохранение здоровья, либо на сохранение жизни, с помощью математического моделирования необходимо количественно оценить значимость этих расходов для продления здоровой жизни.

Кроме того, целесообразно рассмотреть моделирование влияния сочетанной заболеваемости на смертность. Оно позволяет глубже понять механизмы потери человеком здоровья и, следовательно, указать направления для улучшения состояния человека в старости. Предварительные оценки по данным о смертности по причинам в США позволяют сделать вывод о том, что присутствие аутоиммунных заболеваний снижает смертность от рака [82]. Это может свидетельствовать о стимуляции защитных сил организма на фоне хронического заболевания и указать пути разработки как противораковой терапии, так и терапии против старения, понимаемой как сохраняющей здоровье человека в старости.

#### **V. Развитие методов переноса на человека результатов по продлению жизни, полученных на модельных животных**

Этот перенос осуществляют на разных уровнях — генетическом, субклеточном, клеточном, системном, а также на уровне внешних воздействий на организм и на эволюционном уровне.

На генетическом уровне производят моделирование влияния экспрессии генов, общих для человека и животных, на продолжительность жизни и дают анализ роли эволюционно консервативных генов.

На субклеточном уровне целесообразно проводить моделирование процессов репарации и повреждения белков. Для моделирования возможно привлечение методов протеомики — науки, основным предметом изучения которой являются белки и их взаимодействия в живых организмах, в том числе в человеческом. Ученые в области протеомики исследуют «производство» белков, их декомпозицию и замену белков внутри тела.

На клеточном уровне производят моделирование восстановительных реакций, защищающих организм животных и человека от повреждений; моделирование реакций потребления, выработки и запасаения энергии на клеточном уровне для объяснения различий в видовой продолжительности жизни животных и человека.

На системном уровне должно быть проведено моделирование гомеостаза и гомеоклаза у человека и животных.

Разработка математических моделей, описывающих эффекты влияния внешних воздействий на продолжительность жизни лабораторных животных в терминах адаптации, а также перераспределения энергии между жизненно важными функциями организма и нормы реакции, является содержанием работы на уровне внешних воздействий. Моделирование влияния на продолжительность жизни событий и воздействий, оказываемых на организм на разных этапах онтогенеза (животные и человек), и математическое моделирование принципов потери здоровья, общих для животных и человека, завершают перечень необходимых исследований на этом уровне.

На уровне эволюционных механизмов основное содержание исследований связано с математическим моделированием (и получением оценок) пределов изменения видовой продолжительности жизни разных животных и человека.

#### **VI. Развитие методологии моделирования процессов старения, потери здоровья и смертности**

Эффективный анализ и разработка математических моделей, необходимых для выполнения программы, требуют создания новых и развития существующих методов математического моделирования [4, 33, 39, 45]. Такие методы в настоящее время используют аппарат теории управления, информатики и математической статистики. Среди методов математического моделирования можно выделить универсальные, пригодные для анализа объектов произвольной природы. Это статистическое моделирование, моделирование с учетом неопределенности в исходных данных, методы идентификации моделей по неполным данным, а также методы синергетики [17, 18].

Кроме того, существуют методы, учитывающие специфику систем со старением (методы теории надежности, междисциплинарное моделирование, гомеостатические модели, балансные модели). В рамках программы запланированы работы по обоим типам моделей.

Планируется рассмотреть балансные модели (модели Т. Пенны [101], Плетчера—Нойхаузера [103] и их развитие), модели теории надежности (модели В. К. Кольтовера [9, 12, 13], Л. А. и Н. А. Гавриловых [6], М. Никулина [86] и их развитие),

энергетический гомеостатический подход к моделированию старения. Кроме того, целесообразно рассмотреть метода Монте-Карло в применении к кислородным гомеостатическим моделям, анализ популяционных моделей старения, синергетических моделей (подход Г. Г. Малинецкого [17, 18]) и междисциплинарного моделирования (подход В. Н. Новосельцева [34, 91]).

Отдельно должны быть проанализированы проблемы гетерогенности (подход А. И. Яшина, А. И. Михальского [20, 113, 119]).

Специфика данных о старении и долгожительстве заключается в отсутствии априорной информации о структуре процесса, невозможности его полного наблюдения и относительно малого числа долгожителей. Для преодоления этих трудностей планируется применение современных методов анализа данных в условиях неопределенности, учет частичной наблюдаемости процессов старения и потери здоровья и развитие формальных стохастических моделей старения [5, 44, 120]. Должна быть проведена формулировка требований к объему и качеству информации, необходимой для идентификации математических моделей старения, и экспериментальная оценка точности получаемых моделей по симулированным данным.

### Заключение

Математическое моделирование стало одним из мощных средств исследования в науке, вообще, и в биологических науках — в частности. Изучение закономерностей старения разных организмов и поиск подходов к продлению здоровой жизни человека в настоящее время становится приоритетным направлением исследований, объединяя не только разные биологические, медицинские дисциплины, но и привлекая широкий спектр математических методов и, в частности, математического моделирования. Хотя такие исследования сегодня активно ведутся по многим направлениям, целостное представление о математическом моделировании процессов старения и достижения долголетия как о важном разделе науки математического моделирования пока отсутствует.

Подводя итоги, отметим, что одно и то же явление может быть описано множеством моделей в зависимости от целей, которые ставили перед собой их авторы. Поэтому в биологии традиционно существует известный скептицизм в отношении математических моделей. «Математики, физики и специалисты в области математической популяционной генетики могут плести обширные сети ма-

тематических теорий, которые кажутся полностью лишены эмпирического значения» [105]. В то же время известен афоризм классика математического моделирования Г. Бокса: «Все модели неверны, но среди них есть полезные» [57], свидетельствующий о том, что математические модели, несмотря на свою абстрактность, позволяют извлекать конкретные знания. В пользу последнего тезиса свидетельствует и устойчивая тенденция подвергать биологические гипотезы строгому математическому анализу. Отметим в этой связи, что все наиболее известные экспериментальные группы биологов предпочитают устанавливать прямые контакты с командами математиков [58, 77, 99].

В настоящей статье авторы попытались представить свое видение программы развития математического моделирования в геронтологии как научного направления. Ее реализация позволит во многом решить как общебиологические, так и социальные задачи продления здоровой жизни человека и достижения им здорового долголетия. Кроме развития собственно методологии моделирования, при решении задач, включенных в программу, потребуются исследования по компьютерным базам, выходящие, однако, за ее пределы. Отдельно должны быть рассмотрены вопросы организации работ в области моделирования старения и долголетия.

Существенную роль в реализации основных целей программы играет общий прогресс биологической науки и улучшение условий жизни в стране. Развитие инфраструктуры, распространение здорового образа жизни, повышение экологического статуса территорий и прочие достижения цивилизации должны занять свое место в продолжающемся процессе постоянного увеличения продолжительности жизни в развитых странах мира. Достижения современной цивилизации все более явно играют роль защитных механизмов, способствуя увеличению продолжительности жизни человека. Ему «было бы очень трудно выжить в более естественных условиях без защиты, обеспечиваемой механизмами цивилизации» [10].

### Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Анисимов В. Н. Экспериментальная геронтология: цели, задачи и приоритетные направления исследований // В кн.: Геронтология in silico: становление новой дисциплины / Под ред. Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романохи, А. И. Яшина. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. С. 10–51.
3. Белозерова Л. М. Алгоритм создания методов определения биологического возраста // Эстет. мед. 2006. Т. 5. № 2. С. 199–204.

4. Белоцерковский О. М. Новый век — новые подходы к турбулентности на основе передовых технологий математического моделирования // В кн.: Математическое моделирование. Проблемы и результаты. М.: Наука, 2003.
5. Бутов А. А., Волков М. А. Оптимальное управление параметрами разлады в задаче максимизации энергопродуктивности // Пробл. управл. 2004. № 4. С. 54–57.
6. Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991.
7. Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины / Под ред. Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романюхи, А. И. Яшина. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007.
8. Гладышев Г. П. Термодинамическая теория старения выявляет причины старения и смерти с позиций общих законов природы // Успехи геронтол. 2001. Вып. 7. С. 42–45.
9. Гродзинский Д. М., Войтенко В. П., Кутлахмедов Ю. А., Кольтовер В. К. Надежность и старение биологических систем. Киев: Наукова думка, 1987.
10. Карр Я. Механизмы биологической защиты. М.: Медицина, 1976.
11. Кишкун А. А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Рук. для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2008.
12. Кольтовер В. К. Надежность электронного транспорта в биологических системах и роль свободных радикалов кислорода в старении // Пробл. управл. 2004. № 4. С. 40–45.
13. Кольтовер В. К. Надежность ферментативной защиты клетки от супероксидных радикалов и старение // Докл. АН СССР. 1981. Т. 256. С. 199–202.
14. Кременцова А. В., Конрадов А. А. Историческая динамика распределения продолжительности жизни человека // Успехи геронтол. 2001. Вып. 8. С. 14–21.
15. Крутько В. Н., Подколзин А. А., Донцов В. И. Общие причины, механизмы и типы старения // Успехи геронтол. 1999. Вып. 1. С. 34–40.
16. Кульба В. В., Кононов Д. А., Косяченко С. А., Шубин А. Н. Методы формирования сценариев развития социально-экономических систем. М.: СИНТЕГ, 2004.
17. Малинецкий Г. Г. Нелинейная динамика и хаос. Основные понятия. М.: УРСС, 2006.
18. Малинецкий Г. Г. Современные проблемы нелинейной динамики. М.: УРСС, 2002.
19. Машинцов Е. А., Новосельцев В. Н., Яковлев А. Е. Математическое моделирование жизненного цикла человека и качество здоровья населения. М.: Ин-т проблем управления, 2006.
20. Михальский А. И., Петровский А. М., Яшин А. И. Теория оценивания неоднородных популяций. М.: Наука, 1989.
21. Михальский А. И., Яшин А. И. Управление старением и продолжительностью жизни // Пробл. управл. 2004. № 4. С. 46–53.
22. Молчанов В. А., Михальский А. И. Оценка динамики факторов риска методом динамической регрессии // Автоматика и телемеханика. 2008. № 1. С. 135–151.
23. Новосельцев В. Н. Математическое моделирование в биологии: системы, способные жить и умирать // Автоматика и телемеханика. 2006. № 1. С. 3–26.
24. Новосельцев В. Н. Анализ целей управления в технологических системах и в системах естественной технологии // Сб. тр. Ин-та проблем управления. Вып. 3. 1996. С. 5–14.
25. Новосельцев В. Н. Математическое моделирование организма // Наука в России. 2003. № 1 С. 52–58.
26. Новосельцев В. Н. Междисциплинарное моделирование: возможный подход к анализу катастроф // Автоматика и телемеханика. 1998. № 2. С. 101–111.
27. Новосельцев В. Н. Моделирование естественных технологий организма для исследования процессов управления его жизнедеятельностью // Автоматика и телемеханика. 1992. № 12. С. 96–105.
28. Новосельцев В. Н. Теория управления и биосистемы. Анализ сохранительных свойств. М.: Наука, 1978.
29. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А. Биологические маркеры и моделирование групп риска: Средиземноморская плодовая мушка *Medfly* // XV Междунар. конф. «Новые информационные технологии в биологии, экологии и медицине». Гурзуф, Украина. 2007. С. 132–133.
30. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А. Моделирование истории жизни и баланса ресурсов // В кн.: Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины / Под ред. Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романюхи, А. И. Яшина. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. С. 148–174.
31. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Математическое моделирование в геронтологии — стратегические перспективы // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 149–165.
32. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Анализ истории жизни у плодовых мушек // В кн.: Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины / Под ред. Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романюхи, А. И. Яшина. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. С. 255–317.
33. Новосельцев В. Н., Яшин А. И. Горизонты математического моделирования // Междунар. конф. «Параллельные вычисления и задачи управления РАСО–2001», С. 214–244.
34. Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И. Старение насекомых. II. Гомеостатическая модель // Успехи геронтол. 2000. № 4. С. 132–140.
35. Новосельцева Ж. А., Новосельцев В. Н., Аркинг Р. Проверка гипотезы оптимальности для долгоживущих мушек *D. melanogaster* при искусственном отборе // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 3. С. 405–413.
36. Оловников А. М. Редусомная гипотеза старения и контроля биологического времени в индивидуальном развитии // Биохимия. 2003. Т. 68. С. 7–41.
37. Рашевски Н. Некоторые математические аспекты теоретической биологии. М.: Мир, 1966.
38. Ридли М. Геном: автобиография вида в 23 главах. М.: ЭКСМО, 2008.
39. Ризниченко Г. Ю. Лекции по математическому моделированию в биологии. Ч. I. М.–Ижевск: РХД, 2002.
40. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике. М.: Наука, 1975.
41. Романюха А. А., Каркач А. С., Яшин А. И. Модель перераспределения ресурса в ходе физиологической адаптации самок средиземноморской плодовой мухи *C. capitata* // В кн.: Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины / Под ред. Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романюхи, А. И. Яшина. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. С. 376–395.
42. Романюха А. А., Руднев С. Г., Санникова Т. Е. и др. От иммунологии к демографии: моделирование иммунной истории жизни // В кн.: Геронтология *in silico*: становление новой дисциплины / Под ред. Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романюхи, А. И. Яшина. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. С. 396–482.
43. Романюха А. А., Яшин А. И. Математическая модель возрастных изменений в популяции периферических Т-лимфоцитов // Успехи геронтол. Вып. 8. С. 58–69.
44. Рыков В. В. Простая модель процесса старения, опирающаяся на поглощающие процессы рождения и гибели // Автоматика и телемеханика. 2006. № 3. С. 103–120.
45. Самарский А. А., Михайлов А. П. Математическое моделирование. М.: Физматлит, 2002.
46. Уголев А. М. Естественные технологии биологических систем. Л.: Наука, 1987.
47. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Старение, эволюция и продление жизни. Киев: Наукова думка, 1992.
48. Халаякин А. В., Яшин А. И. Нормальное старение как следствие реакции управляющих систем организма на внешние сигналы, не способствующие его полному самоподдер-

жанию. I. Биологические предпосылки // Проблемы управл. 2004. № 4. С 57–61.

49. Чистякова В. А. Ионы Скулачёва как средство контроля старения // Вестн. Геронтол. общества РАН. 2007. № 3–4 (102–103).

50. Эмануэль Н. М. Некоторые молекулярные механизмы и перспективы профилактики старения // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1975. № 4. С. 785–794.

51. Яшин А. И., Романюха А. А., Михальский А. И. и др. Геронтология: становление новой дисциплины // В кн.: Геронтология in silico: становление новой дисциплины / Под ред. Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романюхи, А. И. Яшина. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. С. 506–530.

52. Яшин А. И., Михальский А. И. Математическое моделирование реакции организма на стресс // Конф., посвященная 90-летию со дня рождения А. А. Ляпунова, Новосибирск, Академгородок, 2001. [http://www.ict.nsc.ru/ws/show\\_abstract.dhtml](http://www.ict.nsc.ru/ws/show_abstract.dhtml)

53. Яшин А. И., Украинцева С. В. Новые идеи, методы и проблемы в моделировании демографических и эпидемиологических проявлений старения // Пробл. управл. 2004. № 4. С. 18–26.

54. Andersen-Ranberg K., Christensen K., Jeune B. Declining physical abilities with age: a cross-sectional study of older twins and centenarians in Denmark // Age Aging. 1999. Vol. 28. P. 373–377.

55. Arbeeve K. G., Butov A. A., Manton K. G. et al. Disability trends in gender and race groups of early retirement ages in the USA // Soz. Preventiv. Med. 2004. Vol. 49. P. 142–151.

56. Arking R. Biology of aging. Observations and principles. New Jersey: Prentice Hall & Englewood Cliffs. 2nd Edition, 2006.

57. Box G. E. P. Robustness in Statistics. London: Academic Press, 1979.

58. Carey J. R., Liedo P., Miller H.-G. Relationship of age patterns of fecundity to mortality, longevity, and lifetime reproduction in a large cohort of Mediterranean fruit flies // J. Geront. Biol. Sci. 1998. Vol. 53A. P. B245–B251.

59. Carey J. R., Papadopoulos N., Kouloussis N. et al. Age-specific and lifetime behavior pattern *Ceratitis capitata* // Exp. Geront. 2006. Vol. 41. P. 91–97.

60. Christensen K., McGue M., Yashin A. et al. Genetic and environmental influences on functional abilities in Danish twins aged 75 years and older // J. Geront. Biol. Sci. 2000. Vol. 55. P. M446–M452.

61. Clarke J. M., Maynard Smith J. Two phases of aging in *Drosophila Subobscura* // J. exp. Biol. 1961. Vol. 38. P. 679–685.

62. Clive J., Woodbury M. A., Siegler I. C. Fuzzy and crisp set-theoretic-based classification of health and disease. A qualitative and quantitative comparison // J. med. Syst. 1983. Vol. 7. P. 317–331.

63. Curtsinger J. W., Fukui H. H., Khazaeli A. A. et al. Genetic variation and aging // Ann. Rev. Genetics. 1995. Vol. 29. P. 553–575.

64. Curtsinger J. W., Khazaeli A. A. Lifespan, QTLs, in *Drosophila* // Mech. Aging Dev. 2002. Vol. 123. P. 81–93.

65. Di Stefano III, J. J. The modeling methodology forum: an expanded department. Additional guidelines // Amer. J. Physiol. 1984. № 1. P. 150.

66. Fries J. F. Aging, natural death and the compression of morbidity // New Engl. J. Med. 1980. Vol. 303. P. 130–135.

67. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and of a new mode of determining the value of life contingencies // Phil. Trans. R. Soc. Lond. Ser A., 1825. Vol. 115. P. 513–585.

68. Good T. P., Tatar M. Age-specific mortality and reproduction respond to adult dietary restriction in *Drosophila melanogaster* // J. insect. Physiol. 2001. Vol. 47. P. 1467–1473.

69. Harman D. Extending functional life span // Exp. Geront. 1998. Vol. 33. P. 95–112.

70. Haverkamp L. J., Appel V., Appel S. H. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population — validation of a scoring system and a model for survival prediction // Brain. 1995. Vol. 118. P. 707–719.

71. Herskind A. M., McGue M., Niels V. et al. The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900 // Hum. Genet. 1996. Vol. 97. P. 319–323.

72. Hill K., Hurtado M. Ache life history. NY: Aldine de Gruiter, 1996.

73. Hoppa R. D., Vaupel J. W. Paleodemography. Age distributions from skeletal samples. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.

74. Jackson S. H., Weale M. R., Weale R. A. Biological age — what is it and can it be measured? // Arch. Geront. Geriatr. 2003. Vol. 36. P. 103–115.

75. Karasik B., Demissie S., Cupples A., Kiel D. P. Disentangling the genetic determinants of human aging: biological age as an alternative to the use of survival measures // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2005. Vol. 60. P. 574–587.

76. Kirkwood T. B. L. Evolution of aging // Nature. 1977. Vol. 270. P. 301–304.

77. Kowald A., Kirkwood T. B. L. Accumulation of defective mitochondria through delayed degradation of damaged organelles and its possible role in the aging of post-mitotic // J. Theor. Biol. 2000. Vol. 202. P. 145–160.

78. Manton K. G., Gu X. Changes in the prevalence of chronic disability in the United States black and non-black population above age 65 from 1982 to 1999 // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 6354–6359.

79. Manton K. G., Stallard E., Woodbury M. A., Yashin A. I. Applications of the grade of membership technique to event history analysis — Extensions to multivariate unobserved heterogeneity // Math. Modeling. 1986. Vol. 7. P. 1375–1391.

80. Maynard Smith J. Temperature and the rate of aging in poikilotherms // Nature. 1963. Vol. 4891. P. 400–402.

81. Medawar P. B. An unsolved problem of biology. London: Lewis, 1952.

82. Michalski A. I., Ukraintseva S. V., Arbeeve K. G., Yashin A. I. Investigation of old age mortality structure in the presence of comorbidity // Europ. Conference On Chronic Disease Prevention. Helsinki, Finland, 2005. P. 60.

83. Miller R. A. Biomarkers of aging: prediction of longevity by using age-sensitive T-cell subset determinations in middle-aged, genetically heterogeneous mouse population // J. Geront. Biol. Sci. 2001. Vol. 56A. P. B180–B186.

84. Minati M. R., Grisoli M., Bruzzone M. G. Spectroscopy, functional MRI, and diffusion-tensor imaging in the aging brain: A conceptual review // J. Geriatr. Psychiatr. Neurol. 2007. Vol. 20. P. 3–21.

85. Nesse R. M., Williams G. C. Evolution by natural selection // In: Evolution and healing / Nesse R. M., Williams G. C., Eds. London: Weidenfeld and Nicolson, 1995. P. 13–25.

86. Vonta F., Nikulin M., Liminos N., Huber-Carol C. Statistical models and methods for biomedical and technical systems. Boston: Springer, 2008.

87. Novoseltsev V. N., Arking R., Novoseltseva J. A., Yashin A. I. Evolutionary optimality applied to *Drosophila* experiments: hypothesis of constrained reproductive efficiency // Evolution. 2002. Vol. 56. P. 1136–1149.

88. Novoseltsev V. N., Novoseltseva J. A., Yashin A. I. A homeostatic model of oxidative damage explains paradoxes observed in earlier of older theories of aging // Biogerontology. 2001. Vol. 2. P. 127–138.

89. Novoseltsev V. N., Novoseltseva J. A., Bojko S. M., Yashin A. I. Homeostasis and aging: slow-fast mathematical model of senescence and death // Modeling and Control in Biomedical Systems. Karlsruhe/Greifswald, 2000. P. 71–76.

90. Novoseltsev V. N., Novoseltseva J. A., Yashin A. I. What does a fly individual fecundity pattern look like? The dynamics

- of resource allocation in reproduction and aging // *Mech. Aging Dev.* 2003. Vol. 124. P. 605–617.
91. *Novoseltsev V. N., Carey J., Liedo P. et al.* Anticipation of oxidative damage decelerates aging in virgin female medflies: a hypothesis tested // *Exp. Geront.* 2000. Vol. 35. P. 971–987.
92. *Novoseltsev V. N., Carey J. R., Novoseltseva J. A., Yashin A. I.* Individual fecundity dynamically predicts remaining life. Rostock, MPIDR Working Paper WP-2006-043, 2006. <http://www.demogr.mpg.de/papers/working/wp-2006-043.pdf>
93. *Oeppen J., Vaupel J. W.* Broken limits to life expectancy // *Science.* 2002. Vol. 296. P. 1029–1031.
94. *Orr H. A.* The evolutionary genetics of adaptation: a simulation study // *Genet. Res. Camb.* 1999. Vol. 74. P. 207–214.
95. *Orr H. A.* Adaptation and the cost of complexity // *Evolution.* 2000. Vol. 54. P. 13–20.
96. *Orr W. C.* Senescence: in search of casualty // *Dev. Genet.* 1996. Vol. 18. P. 93–98.
97. *Papadopoulos N. T., Katsoyannis B. I., Kouloussis N. A. et al.* High sexual signaling rates of young individuals predict extended life span in male Mediterranean fruit flies // *Oecologia.* 2004. Vol. 138. P. 127–134.
98. *Papadopoulos N. T., Carey J. R., Katsoyannis B. I. et al.* Supine behaviour // *Roy. Soc. Lond. Biol.* 2007. P. 1633–1637.
99. *Partridge L., Barton N. H.* Optimality, mutation and the evolution of aging // *Nature.* 1993. Vol. 362. P. 305–311.
100. *Pearl R.* The rate of living. New York, 1928.
101. *Penna T. J. P.* A bit-string model for biological aging // *J. Stat. Phys.* 1995. Vol. 78 P. 1629–1633.
102. *Piantanelli L., Rossolini G., Basso A. et al.* Use of mathematical models of survivorship in the study of biomarkers of aging: the role of heterogeneity // *Mech. Aging Dev.* 2001. Vol. 122. P. 1461–1475.
103. *Pletcher S. D., Neuhauser C.* Biological aging — criteria for modeling and a new mechanistic model // *Int. J. Modern Phys.* 2000. Vol. 11. P. 525–546.
104. *Romanyukha A. A., Yashin A. I.* Age related changes in population of peripheral T-cells: towards a model of immunosenescence // *Mech. Aging Dev.* 2002. Vol. 124. P. 433–433.
105. *Rose M. R.* Evolutionary biology of aging. Oxford: Oxford Univ. Press, 1991.
106. *Sapolsky R. M.* Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1992.
107. *Semenchenko A. V., Yashin A. I., Papadopoulos N., Carey J.* The model of heterogeneous mortality: What do we learn about aging, longevity and supine behavior in medflies? // *Int. Conf. Longevity, Aging and Degradation models in Reliability, Public Health, Medicine and Biology.* St. Petersburg, 2004. P. 201–202.
108. *Sohal R. S.* The rate of living theory: a contemporary interpretation // In: *Insect Aging. Strategies, Mechanisms / Collatz K.-G., Sohal R.S., Eds.* NY: Springer-Verlag, 1986. P. 23–43.
109. *Sohal R. S., Weindruch R.* Oxidative stress, caloric restriction, and aging // *Science.* 1996. Vol. 273. P. 59–63.
110. *Tatar M.* Transgenes in the analysis of life span and fitness // *Amer. Naturalist.* 1999. Vol. 154 (suppl.). P. S67–S81.
111. *Van Noordwijk A. J., De Jong G.* Acquisition and allocation of resources: their influence on variation in life history tactics // *Amer. Naturalist.* 1986. Vol. 128. № 1. 137–142.
112. *Vaness D. J.* Playing (and replaying) the waiting game — a simulation modelling approach to evaluating alternative policies for the management of the waiting list for liver transplant // *Liver Transplant.* 2002. Vol. 8. P. 730–731.
113. *Vaupel J. W., Yashin A. I.* Heterogeneity's Ruses: Some surprising effects of selection on population dynamics // *Amer. Statist.* 1985. Vol. 39. P. 176–185.
114. *Vaupel J. W., Christensen K., Orstavik K. H.* The X chromosome and the female survival advantage: an example of the intersection between genetics, epidemiology and demography // In: *Population health and aging: strengthening the dialogue between epidemiology and demography / Weinstein M., Hermalin A.I., Stoto M.A., Eds.* NY: New York Acad. Sci., 2001. P. 175–183.
115. *Weismann A.* Essays upon heredity and kindred biological problems. Oxford: Claderon Press, 1889.
116. *Wienke A., Holm N. V., Christensen K. et al.* The heritability of cause-specific mortality: a correlated gamma-frailty model applied to mortality due to respiratory diseases in Danish twins born 1870–190 // *Statist. Med.* 2003. Vol. 22. P. 3873–3887.
117. *Yashin A. I., De Benedictis A., Vaupel J. W. et al.* Genes, demography, and life span: the contribution of demographic data in genetic studies on aging and longevity // *Amer. J. hum. Genet.* 1999. Vol. 65. P. 1178–1193.
118. *Yashin A. I., Begun A. S., Boiko S. I. et al.* The new trends in survival improvement require a revision of traditional gerontological concepts // *Exp. Geront.* 2001. Vol. 37. P. 157–167.
119. *Yashin A. I., Iashine I. A., Begun A. S.* Mortality modelling // *Math. Pop. Studies.* 2000. Vol. 5. P. 305–332.
120. *Yashin A. I., Manton K. G.* Effects of unobserved and partially observed covariate processes on system failure: A review of models and estimation strategies // *Statist. Sci.* 1997. Vol. 12. P. 20–34.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 116–128

V. N. Novoseltsev, A. I. Mikhalski

**MATHEMATICAL MODELLING AND AGING: A PROGRAM FOR SCIENTIFIC RESEARCH**

Institute of Control Sciences RAS, 65 Profsoyuznaya ul., Moscow 117997, Russia;  
e-mail: novoselc@yandex.ru, mikhalsk@mail.ru

Problems of mathematical modelling are discussed in connection with a study of aging and longevity. The directions of investigation are presented in which the greatest effect of the application of mathematical modelling for solving the problem of radical human life prolongation is expected.

**Key words:** *aging, mathematical modelling, scientific research, life prolongation*

Е. В. Терёшина

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ — ОСНОВА ЗАВИСИМЫХ ОТ ВОЗРАСТА ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА? СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Российский геронтологический научно-клинический центр МЗ СР РФ, 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, 16;  
e-mail: winterel@mail.ru

Метаболический синдром (МС) представляет собой симптомокомплекс, объединяющий нарушения липидного и углеводного обмена и их патологические проявления. Концепция МС была разработана в последние годы, подводя итоги исследований причин высокой частоты сердечно-сосудистых осложнений и атеросклеротических проявлений при диабете II типа. На исходе XX в. наметилось взаимодействие между специалистами, исследующими проблему атеросклероза, и диabetологами. Было привлечено внимание к такому фактору риска, как уровень триглицеридов в крови, и к таким объектам исследования, как жирные кислоты и жировая ткань. Исследования в этой области были инициированы также эпидемией ожирения, охватившей США. В результате, была определена роль висцеральной жировой ткани в развитии инсулинорезистентности. Данные эпидемиологических исследований показали, что частота встречаемости МС, висцерального ожирения и инсулинорезистентности зависит от этнической принадлежности, образа жизни и возраста: она увеличивается постепенно по мере старения организма, резко возрастая у лиц после 50 лет. Возраст рассматривается сегодня как независимый фактор риска диабета II типа. Феномен инсулинорезистентности в настоящее время изучен недостаточно, не выяснены причины разрастания висцеральной ткани, не выявлены факторы развития патологического процесса. Тем не менее, становится все более очевидным, что метаболические нарушения, лежащие в основе атеросклероза и диабета II типа, можно рассматривать как предмет геронтологии. В связи с этим нами была разработана и представлена программа научных исследований по изучению причин и последствий нарушений метаболизма глюкозы, жирных кислот и холестерина и их связи со старением.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, жировая ткань, метаболические нарушения, возраст

Атеросклероз — заболевание, характерной особенностью которого является отложение липидов, главным образом холестерина и его эфиров, в интима кровеносных сосудов. Экспериментально этиология атеросклероза была определена сначала при кормлении кроликов мясом (Игнатовский А. И., 1908), затем яичными желтками (Стуккей Н. В., 1910), и, наконец, непосредственно холестерином (Аничков Н. Н. и Халатов С. С., 1912). Так, впервые было показано, что: 1) атеросклероз может развиваться в ответ на

потребление пищи определенного состава; 2) «виновником» атеросклероза является холестерин; 3) атеросклероз — это не обязательно фенотипическое проявление старения организма. Выводы, следовавшие из наблюдений петербургских ученых, легли в основу холестериновой теории атеросклероза, разработанной впоследствии Н. Аничковым, а мясо и яйца на долгие годы были отнесены к разряду атерогенных продуктов питания. В 1947 г. Н. Аничков утверждал, что «атеросклероз не есть выражение естественного старческого изнашивания артерий, а особое заболевание их, лишь достигающее в старости резкого развития, но начинающегося уже в гораздо более раннем возрасте». В этой фразе заключены две мысли, имеющие отношение к геронтологии: первая — при старении организма его ткани «изнашиваются»; вторая — старение сопровождается непрерывным (в течение всего онтогенеза) накоплением в организме некоторых метаболических продуктов (например, холестерина) или нарушений, приводящих к сосудистой патологии в старости.

Холестериновая теория Н. Аничкова становится основной рабочей гипотезой, объясняющей этиологию атеросклероза, которая в 2014 г. будет отмечать свое столетие. Как бы ни критиковали эту теорию сегодня и как бы ни замалчивали приоритет русских ученых в ее создании, но она дала мощный толчок исследованиям в области метаболизма липидов и холестерина.

За прошедшие годы было выяснено, что в крови существует система переноса гидрофобных липидов в водной среде, состоящая из комплекса липидов с определенными белками (липопротеиды). Эти белки (апопротеиды) осуществляют не только пассивный транспорт, но и участвуют в синтезе новых липидов (эфиров холестерина), в гидролизе жиров крови (триглицеридов), в распределении потоков определенных классов липидов в те органы и ткани, где они являются основными субстратами. Так, холестерин

транспортируется липопротеидами в печень, где из него синтезируется желчь, и в стероидогенные ткани, где происходит синтез половых гормонов. Система распределения потоков холестерина в печень и стероидогенные ткани имеет гендерные различия, что обуславливает разную подверженность развитию атеросклероза у мужчин и женщин молодого и среднего возраста. Была найдена причина наследственной (семейной) гиперхолестеринемии, приводящей к ранним инфарктам миокарда. Она кроется в генетической модификации специфического рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), экспрессируемого в гепатоцитах. Сниженная чувствительность рецептора перекрывает поток холестерина в печень. ЛПНП «застревают» в крови, модифицируются специфическими ферментами, распознаются макрофагами как «чужеродные элементы» и захватываются ими в большом количестве. В последнее время выдвигается гипотеза, что макрофаги интимы сосудов являются частью ретикулоэндотелиальной системы. На этих макрофагах экспрессируется неспецифический белок CD36, который по своим свойствам является рецептором-«мусорщиком». После выяснения в общих чертах системы транспорта холестерина в кровотоке на роль главного «виновника» атеросклероза стали претендовать ЛПНП, а их повышенный уровень в крови считается и поныне диагностическим признаком этого заболевания.

ЛПНП переносят в крови этерифицированный холестерин, который синтезируется в липопротеидах высокой плотности (ЛПВП). Увеличение количества частиц ЛПНП приводит к компенсаторному снижению содержания частиц ЛПВП. Свой холестерин последние получают частично от макрофагов, освобождая их от его отложений. Это свойство (обратный транспорт холестерина) позволило назвать их «антиатерогенными». Снижение концентрации холестерина ЛПВП в крови считается вторым по важности диагностическим критерием развития атеросклероза. Оказалось, что у женщин содержание ЛПВП выше, чем у мужчин. Этим объясняют, почему женщины болеют атеросклерозом реже, чем мужчины. У ЛПВП есть еще одна функция, которая была открыта после обнаружения новых рецепторов-«мусорщиков» класса B (scavenger receptors B1 — SRB1). Эти рецепторы располагаются в стероидогенных тканях и специфичны к ЛПВП. От активности SRB1, степени их экспрессии, а также от количества ЛПВП зависит репродуктивная функция. Становится понятным, как система распределения холестерина в крови связана с репродукцией, что помогает хотя бы отчасти понять, почему частота развития атеросклероза у пожилых

мужчин и у женщин в постменопаузальном периоде выравнивается. Можно высказать предположение, что возрастной атеросклероз является следствием угасания репродуктивной функции, то есть инволюции репродуктивной системы. Однако остается открытой для обсуждения причинно-следственная связь: что является первичным — «изнашивание» тканей (печени и стероидогенных тканей), приводящее к снижению экспрессии рецепторов, или изменения в системе распределения холестерина, обусловленные другими причинами.

Подход к решению этой проблемы, возможно, будет разработан, когда окончательно сформируется другое направление поисков этиологии атеросклероза, возникшее на исходе XX в., то есть всего каких-нибудь 20 лет назад. Казалось бы, довольно неожиданно искать истоки атеросклероза в нарушениях углеводного обмена. Тем не менее, результаты проспективных исследований показывают, что при диабете риск развития кардио- и цереброваскулярных осложнений повышается в 3–5 раз [35]. Диабет — очень давно известная медицинская проблема. Несмотря на то, что это заболевание может встречаться и в молодом возрасте, все же основная группа населения, которую он поражает, — это люди пожилого возраста. В начале XX в. была популярна теория старения, согласно которой каждый человек в той или иной степени болеет диабетом в скрытой форме, а проявляется он, как заболевание, к концу жизни. Отсюда следовал вывод, что метаболические нарушения, лежащие в основе диабета, — либо причина старения организма человека, либо тесная ассоциация со старением. Действительно, диабет становится важной социальной проблемой по мере постарения населения мира. Почти половина людей, у которых зарегистрирован диабет, имеет возраст старше 60 лет, но наибольшая частота встречаемости диабета в такой стране, как США, наблюдается в возрастной группе старше 80 лет. К 2050 г. ожидается возрастание числа лиц с диабетом в США до 40 млн [15]. Каждый год регистрируется до 1,3 млн новых случаев диабета в США, причем только 5–10 % из них — это диабет I типа, тогда как 90–95 % приходится на диабет II типа. Более чем у 90 % лиц пожилого возраста диабет II типа характеризуется резистентностью к инсулину и относительным дефицитом инсулина [9]. Более 80 % людей, которым поставлен диагноз диабета II типа, умирает от сердечно-сосудистой патологии [15].

Толчком к объединению исследований в области этиологии атеросклероза и диабета послужило прогрессирующее увеличение числа лиц с избыточной массой тела в США [12, 13]. Если в 1960–1962 гг.

частота встречаемости людей с ожирением в США составляла 10,7 % (мужчины) и 15,8 % (женщины), то к 2000 г. эти цифры возросли до 27,7 % (мужчины) и 34 % (женщины). Ожирение сопровождается высоким риском развития диабета II типа и сердечно-сосудистых заболеваний [18] и является независимым фактором риска сосудистой патологии [22]. Таким образом, нарушения углеводного обмена оказались связанными с обменом жиров [5].

Ожирение сопровождается увеличением содержания в крови триглицеридов, которые находятся в связанной форме с апобелком В-100, — липопротеидами очень низкой плотности. Последние секретируются в кровь печенью, а содержащиеся в них триглицериды гидролизуются в крови ферментом липопротеид-липазой, который секретируется жировой тканью. Освободившийся от триглицеридов апобелок В-100 нагружается эфирами холестерина, которые поступают из ЛПВП, и преобразуется в ЛПНП. Жирные кислоты, высвобожденные при гидролизе триглицеридов, поступают в клетки. На плазматической мембране клеток отсутствуют специфические белки-переносчики жирных кислот, так как жирные кислоты свободно преодолевают липидный бислой. Инсулин способствует более быстрому проникновению жирных кислот в клетку, особенно в жировой ткани, где он стимулирует липогенез, супрессирова гормональную липазу. Триглицериды становятся предметом внимания специалистов, занимающихся проблемой атеросклероза. Их называют «забытым фактором риска».

Впервые связь между гипертриглицеридемией и атеросклерозом была описана в 1959 г., а первое проспективное исследование, изучившее связь содержания триглицеридов в крови с риском сердечно-сосудистых заболеваний, было проведено в 1971 г. в рамках Framingham Heart Study [1]. В 1991 г. фонд Джованни Лоренцини создал Международный комитет по оценке гипертриглицеридемии как фактора риска сосудистых осложнений, который впервые собрался в Хьюстоне. Фонд был основан в 1970 г. как некоммерческая организация, целью которой являлось распространение научного, в частности биомедицинского, знания как в Италии, так и за ее пределами. В 1984 г. отделение Фонда было открыто в Хьюстоне. С 1991 г. Фонд проводит регулярные мероприятия (семинары, коллоквиумы, встречи, симпозиумы), посвященные проблемам этиологии и терапии атеросклероза. В 2003 г. в Нью-Йорке под эгидой Фонда был проведен первый Международный симпозиум «Триглицериды, метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания», а в 2005 г. — вто-

рой Международный симпозиум «Триглицериды и ЛПВП: роль в сердечно-сосудистых заболеваниях и метаболическом синдроме». Больше по этой проблеме не проводилось ни совещаний, ни симпозиумов, так как повышенное содержание триглицеридов в крови (гипертриглицеридемия), ассоциированное со сниженным уровнем ЛПВП, было признано экспертами диагностическим критерием новой нозологической формы — метаболического синдрома.

Метаболический синдром представляет собой комплекс факторов риска сердечно-сосудистой патологии и предшествует развитию инсулиннезависимого диабета (диабета II типа). Еще в 1921 г. Эскил Килин (Eskil Kylin) понял, что такие патологические проявления, как артериальная гипертензия, гипергликемия, ожирение и гиперуридемия, тесно взаимосвязаны, а в 1947 г. Жан Ваг [40] описал ассоциацию между абдоминальным ожирением и риском сердечно-сосудистых заболеваний. В 1977 г. Галлер наблюдал атерогенную дислипидемию у больных диабетом II типа [20]. В 1988 г. Ривен [34] предложил для этого симптомокомплекса название «синдром X», или «синдром инсулинорезистентности». Однако в «синдром X» не было включено ожирение. В 1991 г. Фернанди предположил, что причиной метаболических нарушений, лежащих в основе «синдрома X», является резистентность к инсулину и атерогенная дислипидемия, которые сопутствуют как диабету II типа, так и ожирению, и появился термин «метаболический синдром» [11]. Метаболический синдром диагностируется у людей, не имеющих проявлений диабета, и характеризуется гиперинсулинемией, дислипидемией определенного типа, гипертензией и нарушением толерантности к глюкозе, он является стадией, предшествующей сердечно-сосудистой патологии и диабету (предиабет). Часто гиперинсулинемия предшествует проявлениям нарушений углеводного обмена и рассматривается как первая стадия развития метаболического синдрома. Метаболический синдром получил признание как новая нозологическая форма после того, как ВОЗ опубликовала рабочий перечень его дефиниций, где эксперты использовали в качестве отправного критерия нарушение толерантности к глюкозе или резистентность к инсулину, подтверждая, тем самым, его определение как «синдрома инсулинорезистентности» [41]. В дополнительных критериях значились гипертензия, дислипидемия; ожирение занимало четвертую позицию. В 2001 г. была опубликована экспертная панель Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program — NCEP), в которой предлагались новые критерии диагностики метаболического синдрома,

где первую позицию занимало центральное ожирение (объем талии), не упоминалась резистентность к инсулину, а на месте пятого дополнительного критерия значилось нарушение толерантности к глюкозе [10]. В 2005 г. Международная диабетическая федерация (International Diabetic Federation — IDF) предложила первым и основным критерием метаболического синдрома считать центральное ожирение. Все остальные — лишь добавления к нему [23]. Критерии метаболического синдрома, принятые IDF, были одобрены Американской ассоциацией кардиологов (American Heart Association — АНА) [19].

Итак, что же произошло за период с 1999 до 2005 г.? Прошло обсуждение и признание того факта, что метаболические нарушения являются следствием не столько ожирения как такового, то есть возрастания массы общей жировой ткани, которая измеряется как индекс массы тела, сколько абдоминального ожирения, которое оценивается по такому показателю, как объем талии. Было убедительно доказано большим количеством исследований, что резистентность к инсулину, которая обнаруживается у 90 % больных диабетом II типа, является следствием абдоминального ожирения [4]. Это означает, что изначальным патогенетическим звеном в развитии диабета II типа является жировая ткань, располагающаяся в абдоминальной области. После публикации окончательного списка критериев метаболического синдрома, принятого как согласительный документ между IDF и АНА, начались широкие исследования его распространенности в американском обществе и в мире и среди разных социальных слоев. Надо отметить, что результаты первого проспективного исследования были опубликованы еще на стадии подготовки окончательных документов IDF и АНА [14] как рекомендации по здоровью и питанию (Third National Health and Nutrition Examination Survey — NHANES III), которые послужили статистической базой для дальнейшего анализа. Так, согласно NHANES III, частота встречаемости метаболического синдрома повышается с возрастом, значительно возрастая у лиц старше 50 лет, причем у женщин метаболический синдром встречается в этом возрасте чаще, чем у мужчин [37]. У этих людей также самая высокая частота встречаемости диабета и болезни сердца [2]. В старшей возрастной группе ожирение встречается реже, но изменяется структура тела: снижается нежировая масса тела, увеличивается относительное содержание висцеральной и внутримышечной жировой ткани [30].

Связь ожирения с развитием метаболического синдрома становится очевидной после целого ряда проспективных исследований. Однако были выяв-

лены и другие факторы: генетически обусловленная резистентность к инсулину, дефицит жировой ткани (липодистрофия), расовые и этнические факторы, недостаточная физическая активность (сниженная функция мышечной ткани), возраст, дисфункция эндокринной системы, полигенная предрасположенность («чувствительный генотип»). Анализ результатов проспективных исследований позволил выявить удивительный факт: объем талии, который сопровождается метаболическими нарушениями известного типа, имеет гендерные и этнические особенности: у мужчин он выше, чем у женщин, на 10–14 см, у европейцев выше, чем у жителей азиатского континента [33]. Кроме того, оказалось, что абдоминальное ожирение имеет выраженную зависимость от образа жизни и возраста. К параметрам образа жизни относятся гиперфагия (измененное пищевое поведение) и гиподинамия (сидячий образ жизни). Исследование этого феномена дало основание для появления гипотез о двух генотипах — «экономичном» (thrifty) и «чувствительном» (susceptible) [32]. «Экономичный» генотип свойствен людям, живущим в условиях недостаточности питания и высокой степени подвижности. К ним относятся, в частности, аборигены Америки и доисторические племена охотников и собирателей. «Чувствительный» генотип — достояние жителей экономически развитых стран. Однако эти генотипы условны, так как они могут сменять друг друга при смене образа жизни [21]. Так, среди индейцев пима, живущих в «естественных» условиях, практически не обнаруживаются случаи диабета II типа, тогда как в условиях американского общества частота встречаемости ожирения возрастает до 75 %, а диабета II типа — до 50 %, причем проявляется он на 10 лет раньше, чем в среднем у американцев [24]. Возрастная специфика проявляется как возрастание частоты встречаемости метаболического синдрома, диабета II типа и сердечно-сосудистых заболеваний по мере увеличения календарного возраста. Однако отмечено, что объем талии имеет возрастную специфику только у женщин: абдоминальное ожирение регистрируется у них преимущественно в постменопаузальном периоде [36]. Тем не менее, частота встречаемости метаболического синдрома увеличивается с возрастом непрерывно как у мужчин, так и у женщин, достигая максимального значения в возрастной группе 60–69 лет [28]. Этой закономерности подчиняются все изученные этнические группы, поэтому возраст рассматривается как независимый фактор снижения чувствительности к инсулину [38].

Следующими по важности критериями метаболического синдрома после абдоминального (центральной

ного) ожирения являются дислипидемия, характеризующаяся повышением уровня триглицеридов и снижением содержания холестерина ЛПВП в крови, повышение артериального давления и нарушение толерантности к глюкозе. Увеличение массы жировой ткани в абдоминальном отделе сопровождается нарушениями, в первую очередь, жирового, а затем и углеводного обмена. При этом основным звеном изменений липидного обмена является не столько нарушение метаболизма холестерина, сколько изменения в распределении триглицеридов, в конечном счете — жирных кислот. Снова возникает проблема причинно-следственной связи: что является первичным — возникновение резистентности к инсулину в органах, где экспрессируются рецепторы к гормону, или разрастание висцерального отдела жировой ткани, то есть нарушение метаболизма жира — триглицеридов, которые являются запасной и, отчасти, транспортной формой другого энергетического субстрата — жирных кислот.

Повышенный уровень триглицеридов в крови — один из факторов развития атеросклероза и диабета II типа. Триглицериды крови являются транспортной формой жирных кислот. Посредством кровотока жирные кислоты (как энергетический субстрат) распределяются по органам-потребителям и жировой ткани, где происходит ресинтез триглицеридов, выступающих здесь уже как запасная форма жирных кислот. Жировая ткань контролирует как гидролиз триглицеридов крови, секретирова фермент липопротеидлипазу, так и потребление жирных кислот нежировыми тканями, которое регулируется гормоном лептином, который также секретирова жировой тканью. С появлением метода компьютерной томографии было выяснено, что при диабете II типа аккумуляция жира происходит не только в жировой, но и в мышечной ткани и печени [3, 16, 31]. Более того, оказалось, что жировая ткань подразделяется на отделы, различающиеся своими функциональными особенностями. В абдоминальной области были выделены два отдела — интраабдоминальный (перитонеальный, или висцеральный) и подкожный. У больных диабетом II типа, имеющих абдоминальное ожирение, триглицериды аккумулируются преимущественно в висцеральной жировой ткани [25]. Масса висцерального жира коррелирует со степенью выраженности резистентности к инсулину как у мужчин, так и у женщин. Второе место локализации белой жировой ткани — бедренно-ягодичное. Увеличение массы тела может происходить как за счет аккумуляции жира в абдоминальной области, так и за счет разрастания бедренно-ягодичного отдела. Люди, имеющие второй тип ожирения, не болеют диабетом II

типа. Среди этой популяции большинство составляют женщины в пременопаузальном периоде [40]. В постменопаузальном периоде начинается разрастание абдоминальной (висцеральной) жировой ткани, что повышает риск развития у них диабета II типа [17].

Висцеральная жировая ткань посредством портальной вены соединена с печенью, поэтому практически все жирные кислоты, высвобождаемые в процессе липолиза, поступают из висцеральной жировой ткани в печень. В печени происходит ресинтез триглицеридов, которые связываются с белком-переносчиком апоВ-100 и секретироваются в кровь. Такой непрямым путь транспорта жирных кислот «жировая ткань—печень—кровь» был создан эволюционно для осуществления смычки метаболизма жирных кислот как энергетических субстратов и метаболизма холестерина как субстрата для синтеза половых гормонов и желчи. Последняя необходима для осуществления потока экзогенного жира, который проникает из просвета кишечника в энтероциты в эмульгированном виде. Эмульгатором является желчь, состоящая из свободного холестерина, фосфолипидов и желчных кислот. Свободный холестерин желчи — это холестерин ЛПВП, а желчные кислоты синтезируются из холестерина ЛПНП. Возрастные изменения метаболизма холестерина, таким образом, проявляются не только как снижение выработки половых гормонов, но и как изменения в структуре желчи, что является этиологическим фактором развития холестерозов желчного пузыря. Жирные кислоты, высвобождающиеся из подкожной жировой ткани, поступают непосредственно в кровь в связанной с альбумином форме. Бедренно-ягодичный отдел жировой ткани служит у женщин, по-видимому, для питания плода и создания для него комфортных температурных условий, то есть своеобразным «термостатом». Подкожная жировая ткань и ягодично-бедренный отдел жировой ткани не связаны с метаболизмом холестерина. Тем не менее, масса ягодично-бедренной жировой ткани контролируется женскими половыми гормонами [7] и ее снижение в постменопаузальном периоде может приводить к относительному увеличению массы висцерального жира [8].

Общий пул жирных кислот в кровотоке формируется из двух источников: из триглицеридов, секретироваемых печенью, и из жирных кислот, мобилизованных из подкожной жировой ткани. Женские половые гормоны регулируют массу подкожной жировой ткани, которые переносятся в кровотоке в связанном с альбумином виде. Снижение количества эстрадиола сопровождается увеличением содержания в крови триглицеридов и холестерина ЛПВП, к снижению

содержания альбумина [26], что указывает на диспропорцию между функциями висцеральной и подкожной жировой ткани.

Возможно, что печеночный вклад в общий пул жирных кислот увеличивается, когда вклад подкожной жировой ткани снижается, то есть относительная дистрофия (или снижение функций) подкожной жировой ткани является причиной разрастания висцерального жира. На такой сценарий косвенно указывает наличие метаболического синдрома у людей с наследственной липодистрофией и инфицированных ВИЧ (приобретенная липодистрофия) [39]. Гендерные различия в частоте встречаемости метаболического синдрома можно объяснить разным влиянием половых гормонов на метаболизм жира. Если у женщин половые гормоны контролируют массу подкожной жировой ткани, то у мужчин — мышечной ткани.

Мышечная ткань является основным потребителем энергии, где химическая энергия жирных кислот и глюкозы преобразуется в механическую. Интересно отметить, что рецепторы к инсулину экспрессируются, главным образом, в трех типах клеток — в адипоцитах, гепатоцитах и миоцитах, что позволяет нам предположить существование так называемого «метаболического узла», в котором происходит основное распределение потоков энергетических субстратов — глюкозы и жирных кислот. Помимо трех основных компонентов — жировой ткани, печени и мышечной ткани, в метаболическом узле задействован также кишечник, через который энергетические субстраты поступают в организм. В этом узле регулируются потоки энергии — поступление, расходование и аккумуляция. Основными регуляторами являются инсулин, гормон роста и лептин. Инсулин регулирует поступление в клетки глюкозы и, отчасти, жирных кислот. В жировой ткани он определяет липогенез, то есть аккумуляцию жирных кислот в виде триглицеридов. Инсулин регулирует потребление пищи, снижая аппетит. В жировой ткани инсулину противостоит гормон роста, который стимулирует липолиз, то есть высвобождение жирных кислот и их мобилизацию из жировой ткани. Мишенью действия этих двух гормонов является гормончувствительная липаза: инсулин суппрессирует, а гормон роста, напротив, активизирует фермент. В период роста организма (увеличение числа соматических клеток) жирные кислоты потребляются не только как энергетический субстрат, но и как пластический материал, из которого собираются клеточные мембраны. Инсулин, фактически, регулирует отношения между глюкозой и жирными кислотами, отдавая предпочтение глюкозе как энергетическому субстрату. Он способствует прохождению глюкозы как жиронераство-

римого соединения сквозь липидные мембраны. В то же время инсулин обеспечивает гомеостаз глюкозы и жирных кислот за счет аккумуляции их излишков в жировой ткани в виде триглицеридов. Гомеостаз глюкозы поддерживается, среди прочего, ее участием в синтезе триглицеридов печени: образующийся при гидролизе триглицеридов глицерол циркулирует между жировой тканью и печенью. Внутриклеточный антагонизм жирных кислот и глюкозы, которые конкурируют за проникновение в митохондрию, регулируется лептином — гормоном, секретлируемым жировой тканью. Лептин контролирует связывание жирной кислоты с карнитином, который протаскивает ее сквозь двойную мембрану митохондрий. Окончание периода роста организма отмечается резистентностью к лептину, что означает начало стационарного периода в расходе энергии.

Жировая ткань, аккумулирующая избыток жирных кислот и глюкозы, мобилизующая жирные кислоты, которые поступают в кровь и печень, секретирующая липопротеидлипазу и лептин, выступает как центральный компонент триады метаболического узла, обеспечивающего стационарность потоков энергетических субстратов. Разрастание массы жировой ткани может быть следствием ее функции как аккумулятора избытка энергетических субстратов, когда их поступление превышает расходование (например, при гиперфагии), в том числе и при недостаточной функциональной нагруженности мышечной ткани (при гиподинамией). Таким образом, увеличение массы жировой ткани является физиологически обоснованным явлением. Но именно свойство жировой ткани увеличивать свои размеры является триггером, запускающим патологический процесс. Следствием разрастания жировой ткани является повышение содержания жирных кислот в крови и развитие воспаления. Повышенная концентрация циркулирующих жирных кислот является причиной инсулинорезистентности, а гипертрофия адипоцита — воспалительного процесса в почках и сосудистой стенке. Вазкулярная патология имеет острые состояния — инфаркт миокарда и инсульт, которые завершаются летальным исходом. На этом основании можно сделать предположение, что разрастание жировой ткани приводит к коллапсу системы. Резистентность к инсулину приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, к повышению концентрации глюкозы в крови, дисфункции поджелудочной железы. Даже небольшое, но хроническое повышение концентрации глюкозы в крови запускает нейродегенеративный процесс, а глюкоза и жирные кислоты вместе являются факторами развития окис-

лительного стресса [44]. Возможно, глюкоза провоцирует опухолевый рост [42].

Несмотря на множество исследований, посвященных роли жировой ткани в развитии диабета II типа и атеросклероза, остается ряд нерешенных вопросов. Поиск ответов на эти вопросы определяет направления исследований на ближайшее будущее. Первое направление — выяснение характера разрастания жировой ткани: за счет гиперплазии или гипертрофии адипоцита. Второе направление — выяснение причин увеличения массы висцерального отдела жировой ткани, основная функция которого состоит не в липогенезе, а в липолизе, так как он определяет поток жирных кислот в печень, который должен быть стационарным. Третье направление — исследование роли жирных кислот в феномене резистентности к инсулину. Четвертое направление — выяснение роли триглицеридов крови и липопротеидов очень низкой плотности в патогенезе атеросклероза. Наиболее интересные открытия были сделаны при разработке первого направления. Все больше свидетельств собирается в пользу того факта, что масса жировой ткани, по крайней мере ее абдоминального отдела, увеличивается благодаря гипертрофии адипоцита. «Сбрасывание» излишков аккумулированного жира является адаптивной реакцией клетки на увеличение ее размеров. С другой стороны, увеличение размеров ткани приводит к тканевой гипоксии. При ожирении наблюдается аккумуляция в жировой ткани макрофагов, которой предшествует появление там Т лимфоцитов. Увеличивающаяся размеры жировая ткань продуцирует широкий диапазон хемоаттрактантов в количестве, пропорциональном ее объему [6]. Жировая ткань получила статус эндокринного органа благодаря множеству разных факторов, которые она секретирует. Среди этих факторов (адипокинов) — резистин, лептин, ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухолей), адипонектин, фибриноген, интерлейкин 6, ингибитор активатора плазминогена 1, ангиотензиноген и др. Основные ткани-мишени действия адипокинов — печень, скелетная и сердечная мышцы, сосудистая мускулатура, включая эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, моноциты-макрофаги. Некоторые адипокины, такие как ФНО- $\alpha$ , интерлейкин 6, ингибитор активатора плазминогена 1, активируют воспаление и тромбообразование. Ангиотензиноген (предшественник ангиотензина II) и лептин провоцируют артериальную гипертензию. Увеличение относительной массы висцеральной ткани, которая секретирует большую часть провоспалительных адипокинов и вазоактивных соединений, сопровождается снижением вазодилатации, повышенным взаимодействием лейкоцитов и эндоте-

лиальных клеток, повышением свертываемости крови. Таким образом, в результате разрастания висцеральной жировой ткани создаются условия для развития сосудистого поражения и симптомокомплекса атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Для метаболического синдрома характерно как отложение холестерина в интиме сосудов, так и кальцификация сосудистой стенки, то есть при висцеральном ожирении наблюдается нарушение гомеостаза кальция.

Самым трудным для понимания остается вопрос: почему начинается увеличение массы висцерального жира, какие существуют механизмы регуляции распределения жира между разными отделами жировой ткани? Основным потребителем жирных кислот является миоцит. Резистентность к инсулину в миоците развивается в ответ на избыточное содержание жирных кислот в околоклеточном пространстве, в конечном счете — на увеличение содержания жирных кислот в крови [43]. У мужчин недостаточное развитие мышечной ткани приводит к относительной дистрофии подкожной жировой ткани, увеличению печеночной секреции жирных кислот в кровь и, как следствие, — к гипертрофии адипоцита висцеральной жировой ткани.

Если этнические различия в частоте встречаемости метаболического синдрома можно объяснить разным генотипом, социальные различия — образом жизни, половые различия — разным действием половых гормонов, то какие механизмы лежат в основе увеличения частоты встречаемости метаболического синдрома и его патологических проявлений — атеросклероза, кардио- и цереброваскулярных заболеваний, диабета II типа в старших возрастных группах [29]? При этом тенденция к непрерывному возрастанию числа лиц с метаболическим синдромом, наблюдаемая в пожилом и старческом возрасте, как бы «замирает» на отметке «74 года». Впервые вопрос об ассоциации метаболического синдрома с возрастом был введен в повестку дня на XIV Международном симпозиуме по атеросклерозу, который проводил Фонд Лоренцини в Риме в 2006 г. На секции «Aging» было представлено семь докладов, четыре из которых были посвящены факторам, влияющим на поражение сосудистой стенки, один — связи холестерина и смертности в старшей возрастной группе, один — воспалению, которое регистрировалось по уровню С-реактивного белка, один — продукции желчи у лиц пожилого возраста. Таким образом, в представленных докладах рассматривались, в основном, проблемы возрастного изменения метаболизма холестерина, воспаления и его связи с метаболическим синдромом и возрастного изменения сосудистой стенки. Несмотря на то,

что в программу симпозиума было включено немало докладов, посвященных разным аспектам метаболического синдрома, основная тематика на этом симпозиуме была выдержана в традиционном стиле, то есть в рамках холестериновой модели атеросклероза. Инсулинорезистентность и метаболический синдром были как бы «выдавлены» в область интересов диабетологов. Это можно объяснить тем, что в старшей возрастной группе наблюдается большая степень ассоциации смертности с повышенным уровнем глюкозы и артериальным давлением, нежели с повышенным уровнем общего холестерина или холестерина ЛПНП. В старшей возрастной группе более отчетливо проявляется симптоматика атеросклероза как воспалительного процесса, который является (как показано выше) одним из следствий дисфункции жировой ткани. Каждый год 30 % населения умирает от сердечно-сосудистых заболеваний, из них 85 % — это люди старше 65 лет. Основная причина смерти — изменение эндотелия, которое, на наш взгляд, является следствием дисфункции жировой ткани. В общем случае, возрастная дисфункция жировой ткани может лежать в основе метаболических нарушений, которые имеют летальный исход. Тем не менее, сегодня исследователи еще далеки от понимания причин, приводящих к увеличению с возрастом частоты встречаемости атеросклероза, диабета II типа и их осложнений — инфаркта миокарда и инсульта. Сегодня по-прежнему жива точка зрения, что возраст — это временной фактор, позволяющий медленно развивающимся метаболическим нарушениям полностью проявиться, то есть подтверждается высказанное Н. Аничковым предположение, что атеросклероз — это «особое заболевание, лишь достигающее в старости резкого развития, но начинающееся уже в гораздо более раннем возрасте». Однако если метаболические нарушения — это случайное явление, обусловленное рядом независимых факторов, например генетической предрасположенностью, образом жизни и тому подобным, почему атеросклероз и/или диабет II типа диагностируют практически у всех людей, достигших определенного возраста? Может ли это быть следствием случайного явления или здесь угадывается некая закономерность?

Холестериновая модель атеросклероза, предложенная Н. Аничковым, может вполне достойно встретить свой столетний юбилей. За эти годы были проведены исследования, которые позволили понять, что метаболические пути глюкозы, жирных кислот и холестерина тесно переплетены и составляют единый комплекс, обеспечивающий энергетические потребности организма и выполнение им репродуктивной

функции. В. М. Дильман указывал на то, что репродуктивный цикл у женщин зависит от уровня жирных кислот в крови, то есть от метаболизма энергетического субстрата. Но эта система метаболических связей не способна функционировать вечно, она существует благодаря свойству адипоцита увеличивать свой размер. Жировая ткань аккумулирует излишки энергетических субстратов, тем самым обеспечивая поддержание гомеостаза глюкозы, жирных кислот и холестерина.

Атеросклероз, диабет II типа, кардио- и цереброваскулярные заболевания, проявляющиеся в старшей возрастной группе, являются предметом геронтологии. В геронтологии же исторически сложилась ситуация, когда метаболические процессы, лежащие в основе функционирования многоклеточного организма как системы, оказались вне сферы ее интересов. Исследования в геронтологии традиционно посвящены выявлению генов старения, клеточному старению и смерти, сбоям в центральной регулирующей системе (эпифиз, гипоталамус), окислительному стрессу, опухолевому росту, ограничению энергетической ценности питания и так далее, то есть, фактически, отдельным компонентам функционирования организма как системы [27]. Из приведенного перечня к метаболическим процессам имеет, казалось бы, отношение только ограничение энергетической ценности питания. Между тем, гены, так или иначе связанные со старением, регуляторные системы клеток и организма, окислительный стресс и малигнизация тканей могут быть объединены в рамках системного процесса функционирования организма как целого, в котором энергетические потоки играют не последнюю роль. По нашему мнению, настало время сделать предметом геронтологии еще один аспект существования живого организма — системный энергетический метаболизм, то есть достижения в области этиологии атеросклероза и диабета II типа объединить с тем знанием, которое нарабатала геронтология. Понимание этого выразилось в предварительном наброске программы исследований «Метаболические аспекты старения и долголетия», опубликованной в брошюре «Наука против старения» (М., 2008. С. 21–23).

В основе этой программы лежит представление о функционировании метаболического узла. Именно через этот узел проходит поток энергии, а его роль состоит в поддержании стационарности этого потока с целью создания гомеостатических условий, или постоянства внутренней среды. Внутренняя среда организма является внешней по отношению к отдельной клетке. Клетка может выполнять свои функции в оптимальных условиях внешней среды,

одним из факторов которой является стационарный поток энергетических субстратов. В метаболическом узле гомеостаз глюкозы и жирных кислот обеспечивается за счет сброса избытка субстратов в жировую ткань. Тот факт, что масса жировой ткани непрерывно возрастает после окончания периода роста многоклеточного организма, свидетельствует о том, что поток энергии в организм превышает ее расходование. Разрастание жировой ткани имеет свои физиологические пределы, которые определяются размерами адипоцита. Однако по-прежнему открытым остается вопрос, является ли увеличение массы жировой ткани следствием гипертрофии эритроцита или гиперплазии. Также необходимо выяснить, почему разрастается, преимущественно, висцеральная жировая ткань, которой не свойственно накапливать жир. Жирные кислоты из висцеральной жировой ткани поступают в печень, то есть она, фактически, контролирует уровень триглицеридов в крови. В свою очередь, триглицериды крови через систему липопротеидов тесно связаны с метаболизмом холестерина, с продукцией желчи и половых гормонов. Таким образом, функция висцеральной жировой ткани состоит в регуляции потока энергии в организм (посредством желчи через кишечник) и репродуктивной функции. Если принять во внимание, что половые гормоны регулируют пролиферацию подкожной жировой ткани и мышечной ткани, то роль висцеральной жировой ткани значительно расширится.

Разрастание именно висцеральной жировой ткани является триггером, запускающим патологический процесс. Патология развивается как в ответ на увеличение массы самой ткани, так и на возрастание содержания циркулирующих жирных кислот. Увеличение массы жировой ткани инициирует воспаление, а увеличение концентрации жирных кислот приводит к аккумуляции жира в нежировых тканях, которая имеет такие следствия, как инсулинорезистентность, апоптоз, окислительный стресс, дифференциацию клеток по адипоцитоподобному фенотипу и целый ряд других явлений, среди которых можно назвать и структурно-функциональную перестройку митохондрий. Инсулинорезистентность, вызываемая накоплением в клетке жирных кислот, индуцирует увеличение концентрации глюкозы в клетке. Избыток жирных кислот и глюкозы в крови и околоклеточном пространстве делают возможным проявление глюкозо- и липотоксичности. Предлагаемая программа научных исследований нацелена на изучение этих явлений и выяснение их связи со старением организма.

## Литература

1. Ahrens E. H. Jr. Carbohydrates, plasma triglycerides, and coronary heart disease // *Nutr. Rev.* 1986. Vol. 44. P. 60–64.
2. Alexander C. M., Landsman P. B., Teutsch S. M., Haffner S. M. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older // *Diabetes.* 2003. Vol. 52. P. 1210–1214.
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // *New Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 1221–1231.
4. Banerji M. A., Lebowitz J., Chaiken R. L. et al. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 273. P. E425–E432.
5. Bloomgarden Z. T. Fat metabolism and diabetes: 2003 American Diabetes Association postgraduate course // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. P. 2198–2203.
6. Boulomieu A., Castella L., Lafontan M. Adipose tissue lymphocytes and macrophages in obesity and insulin resistance: markers or markers, and which comes first? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. P. 1211–1213.
7. D'Eon T. M., Souza S. C., Aronovitz M. et al. Estrogen regulation of adiposity and fuel partitioning. Evidence of genomic and non-genomic regulation on lipogenic and oxidative pathways // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 35983–35991.
8. De Nino W. F., Tchernoff A., Dionna I. J. et al. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy non-obese women // *Diabetes.* 2001. Vol. 24. P. 925–932.
9. DeFronzo R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. // *Med. Clin. N. Amer.* 2004. Vol. 88. P. 787–835.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high level of high blood cholesterol in adults: executive summary of the Third Report of the national Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high level of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *J.A.M.A.* 2001. Vol. 285. P. 2486–2497.
11. Ferranini E., Haffner S. H., Mitchell B. D., Stern M. P. Hyperinsulinemia: the key feature of cardiovascular metabolic syndrome // *Diabetologia.* 1991. Vol. 34. P. 416–422.
12. Flegal K. M., Carrol M. D., Ogden C. L., Johnson C. L. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends. 1960–1994 // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Desord.* 1998. Vol. 22. P. 39–47.
13. Flegal K. M., Carrol M. D., Ogden C. L., Johnson C. L. Prevalence and trends in obesity among US adults. 1999–2000 // *J.A.M.A.* 2002. Vol. 288. P. 1723–1727.
14. Ford E. S., Giles W. H., Dietz W. H. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *J.A.M.A.* 2002. Vol. 287. P. 356–359.
15. Gambert S. R., Pinkstaf S. Emerging epidemic: diabetes in older adults: demography, economic impact, and pathophysiology // *Diabetes Spectrum.* 2006. Vol. 19. P. 221–228.
16. Goodpaster B. H., Kelley D. E., Thaete F. L. et al. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content // *J. appl. Physiol.* 2000. Vol. 89. P. 104–110.
17. Goodpaster B. H., Krishnaswami S., Harris T. B. et al. Obesity, regional fat distribution and the metabolic syndrome in older men and women // *Arch. intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 777–783.
18. Gregg E. W., Cheng Y. J., Cadwell B. L. et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults // *J.A.M.A.* 2005. Vol. 293. P. 1868–1874.
19. Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association /National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement: executive summary // *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. e285–e290.
20. Haller H. Epidemiologie und assoziierte Risikofactoren der Hyperlipoproteinemia // *Z. ges. inn. Med.* 1977. Vol. 32. P. 124–128.

21. *Hegel R. A.* Genes and environment in type 2 diabetes and atherosclerosis in Aboriginal Canadians // *Curr. Atheroscl. Rep.* 2001. Vol. 3. P. 216–221.
22. *Hubert H. B., Feinleib M., McNamara P. M., Castelli W. P.* Obesity as independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study // *Circulation.* 1983. Vol. 67. P. 968–977.
23. *K. George M.M., Alberti, Zimmet P., Shaw J.* The IDF epidemiology task force consensus group: Metabolic syndrome: a new worldwide definition // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1059–1062.
24. *Knowler W. C., Pettitt D. J., Saad M. F. et al.* Obesity in the Pima Indians: its magnitude and relationship with diabetes // *Amer. J. clin. Nutr.* 1991. Vol. 53. P. 1543S–1551S.
25. *Lewis G. F., Carpentier A., Adeli Kh., Giacca A.* Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // *Endocr. Rev.* 2002. Vol. 23. P. 201–229.
26. *Maggio M., Lauretani F., Ceda G. P. et al.* Association of gormon desregulation with metabolic syndrome in older women: data from the In CHIATI study // *Amer. J. Physiol. Endocr. Metab.* 2007. Vol. 292. P. E353–E358.
27. *McLean A. S., Le Couteur D. G.* Aging biology and geriatric clinical pharmacology // *Pharmacol. Rev.* 2004. Vol. 56. P. 163–184.
28. *Meneilly G. S.* Pathophysiology of diabetes in the elderly // In: *Diabetes in old age.* 2nd ed. Sinclair A.J., Finnuan P. eds. Chichester U.K., John Wiley & sons. 2001. P. 155–164.
29. *Mozzafarian D., Kamineni A., Prineas R. J., Siscovick D. S.* Metabolic syndrome and mortality in older adults // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. P. 969–978.
30. *Obisesan T. O., Aliyu M. H., Bond V. A. et al.* Ethnic and age-related fat free mass loss in older Americans: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *BMC Publ. Hlth.* 2005. Vol. 5. P. 41–49.
31. *Pan D., Lillioja S., Kriketos A. et al.* Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action // *Diabetes.* 1997. P. 983–988.
32. *Prentice A. M., Hennig B. J., Fulford A. J.* Evolutionary origin of the obesity epidemic: natural selection of thrifty genes or genetic drift following predation release? // *Int. J. Obesity.* 2008. Vol. 32. P. 1607–1610.
33. *Razak F., Anand S., Vuksak V. et al.* Ethnic differences in the relationship between obesity and glucose-metabolic abnormalities: a cross-sectional population-based study // *Int. J. Obesity.* 2005. Vol. 29. P. 656–667.
34. *Reaven G. H.* Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* 1988. Vol. 37. P. 124–128.
35. *Reznick H. E., Harris M. I., Brock D. B.* American Diabetes Association: diabetes diagnostic criteria, advancing age and cardiovascular disease risk profiles: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. P. 176–180.
36. *Ross R., Freeman J., Hudson R., Janssen I.* Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women // *J. clin. Endocr.* 2002. Vol. 87. P. 5044–5051.
37. *Scuteri A., Najjar S. S., Morrell C. H., Lakatta E. G.* Cardiovascular Heart Study. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Heart Study // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. P. 882–887.
38. *Shimokata H., Muller D. C., Fley J. L. et al.* Age as independent determinant of glucose tolerance // *Diabetes.* 1991. Vol. 40. P. 44–51.
39. *Unger R. H., Orce L.* Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders // *The FASEB J.* 2001. Vol. 15. P. 312–321.
40. *Vague J.* Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity // *Presse med.* 1947. Vol. 30. P. 339–340.
41. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultations. Geneva: WHO, 1999.
42. *Xue F., Michels K. B.* Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence // *Amer. J. clin. Nutr.* 2007. Vol. 86. P. 8238–8358.
43. *Yu C., Chen Y., Cline G.W. et al.* Mechanisms by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate 1 (IRS 1)-associated phosphatidylinositol 3 kinase activity in muscle // *J. biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 50230–50236.
44. *Zhou Y. T., Gayburn P., Karim A. et al.* Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity // *PNAS.* 2000. Vol. 97. P. 1784–1789.

*Adv. gerontol.* 2009. Vol. 22, № 1. P. 129–138

*E. V. Tereshina*

#### METABOLIC ABNORMALITIES AS A BASIS FOR AGE-DEPENDENT DISEASES AND AGING? UNSOLVED PROBLEMS

Russian Research Center of Gerontology, 16, 1st Leonova str., Moscow 129226; e-mail: winterel@mail.ru

Metabolic syndrome (MS) is a number of certain criteria reflecting abnormalities in lipid and glucose metabolism. These abnormalities are considered to be a reason for atherosclerosis, cardiovascular diseases (CVD) and diabetes mellitus type 2. The prevalence of CVD among those with diabetes is 3–5 folds higher than without diabetes. MS demonstrates ethnic and gender variants, its frequency depends on the lifestyle and age. Attention to MS has been attracted in the last decades induced by the obesity epidemic in US. The adipose tissue and high triglyceride blood levels have been regarded as hallmark of MS. It has appeared that metabolic ways of cholesterol, fat and glucose were tightly connected and united in a system of energy expenditure and reproduction. The high prevalence of MS, heart attacks and diabetes in the elderly population makes the evidence of age to be an independent risk factor of the development of metabolic abnormalities. But this problem is still out of the field of interest in gerontology. There exist a number of unsolved questions concerning the function of visceral adipose tissue, the role of free fatty acids in the insulin resistance, mechanisms of inflammation in the old age and so on that can be an object of gerontology. So, a program of advanced researches in this field is discussed.

**Key words:** *insulin resistance, adipose tissue, metabolic abnormalities, age*

Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев

**ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

Московский медико-стоматологический университет, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86; e-mail: ukonev@rambler.ru

**Возрастные изменения в органах и тканях, как правило, связаны с процессами старения или болезнями. Они затрагивают все процессы фармакокинетики и фармакодинамики. С увеличением возраста замедляются процессы поглощения, распределения, метаболизма и выведения лекарственного средства. Все эти процессы изучает гериатрическая фармакотерапия. Как правило, применение лекарственных препаратов у лиц старшего возраста требует особого режима дозирования. Кроме этого, у лиц пожилого и старческого возраста прослеживается отчетливая тенденция к использованию большего количества лекарств, что увеличивает риск развития нежелательных эффектов. В связи с вышеизложенным возникает необходимость изучения врачами практически всех специальностей основ современной гериатрической фармакотерапии, исследующей особенности воздействия разных лекарственных средств на лиц старших возрастных групп и ведущей поиск биологически активных средств борьбы с преждевременным старением организма, для поддержания на нормальном уровне деятельности всех его систем.**

**Ключевые слова:** гериатрическая фармакотерапия, полипрагмазия, нежелательные эффекты

Большую часть лекарственных средств, производимых фармацевтическими компаниями, принимают люди старших возрастных групп, однако до сих пор довольно редко можно встретить в листовке рекомендации по применению препарата в пожилом и старческом возрасте. Одной из причин этого является то, что первые фазы клинического испытания лекарственных препаратов проводятся на более молодом контингенте испытуемых, не имеющих, как правило, возрастных изменений фармакокинетики и фармакодинамики, свойственной пожилым людям, и поэтому рекомендации по их применению в данных возрастных категориях отсутствуют или, в крайнем случае, экстраполируются для более зрелых возрастных категорий [10, 12].

Особенностями применения лекарственных средств в пожилом и старческом возрасте занимается гериатрическая фармакотерапия [1].

Основной задачей гериатрической фармакотерапии является продление жизни при сохранении ее качества у индивидуума и, соответственно, увеличение продолжительности в популяции.

Необходимы следующие условия выполнения этой основной задачи — контролирование ситуаций:

- демографической (средняя продолжительность жизни, доживаемость в разных возрастных, профессиональных и этнических когортах, причины заболеваемости и смерти в регионе);
- научной (основанные на результатах международных мультицентровых клинических испытаний, в том числе и в их фармакоэкономической части, представления о наиболее эффективных группах лекарственных препаратов);
- экономической (возможность обеспечения бесперебойного финансирования лечебно-диагностического процесса);
- организационной (своевременная поставка потребных объемов);
- технологической (наличие обученного методологиям гериатрической фармакотерапии медицинского персонала).

Рациональный подход к фармакотерапии пожилых должен быть основан на понимании возрастных изменений фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных препаратов [11, 14].

Лекарственные средства, поступающие в организм, подвергаются всасыванию, распределению, метаболизму и экскреции. И все эти процессы изменяются с возрастом. В большинстве случаев, особенно в молодом и зрелом возрасте, скорость этих процессов пропорциональна концентрации препарата, то есть проникновение его через клеточные оболочки или образование метаболитов происходит более интенсивно при высокой концентрации препарата и снижается по мере ее снижения. Эти процессы подчиняются закону действующих масс, согласно которому скорость реакции прямо пропорциональна массе реагирующих веществ, то есть при высоких концентрациях вероятность реагирующих молекул вступить в контакт друг с другом или проникнуть через клеточные оболочки выше, чем при низких концентрациях. Такие процессы называются процессами первого порядка, то есть элиминация происходит в соответствии

с кинетикой первого порядка. Если скорость элиминации пропорциональна квадрату концентрации, то она происходит в соответствии с кинетикой второго порядка. Возрастная инволюция меняет проницаемость клеточных мембран, что очень часто приводит к тому, что элиминация у лиц старших возрастных групп происходит не пропорционально концентрации и может быть охарактеризована кинетикой третьего порядка [6, 7].

Последствия изменения фармакокинетики или повышенной чувствительности к медикаментам у пожилых особенно важны при применении препаратов, имеющих узкую границу безопасности, например таких, как сердечные гликозиды и противосудорожные препараты.

### Особенности фармакокинетического процесса у пожилых

При назначении лекарств в гериатрической практике необходимо учитывать особенности изменения всех этапов фармакокинетического процесса у пожилых.

1. *Замедление всасывания* происходит за счет изменения  $pH$  желудочного сока. По мере старения все чаще наблюдается снижение секреторной функции желудка. У людей старческого возраста гипохлоргидрия и ахлоргидрия наблюдаются почти в 50 % случаев. Наряду с ослаблением кислотообразования, значительно изменяются выработка и активность ферментов. Изменение  $pH$  желудочного содержимого оказывает влияние на всасывание лекарственных веществ, так как происходит, главным образом, в кишечнике, однако растворимость некоторых из них в значительной степени зависит от сдвига  $pH$  в кислую сторону. Степень растворимости лекарственного вещества в желудке в значительной мере определяет скорость и объем всасывания его в тонкой кишке.

Кроме этого, к замедлению всасывания приводит торможение эвакуации из желудка и снижение моторики кишечника и его опорожнения, и не только за счет инволюционных процессов, но иногда препаратов, влияющих на абсорбцию и вызывающих замедление опорожнения желудка (такой активностью наделены антациды, слабительные и антигипертензивные средства) и уменьшение кровотока в кишечнике.

Изменение скорости всасывания лекарственных средств у людей пожилого и, особенно, старческого возраста наблюдается и при их подкожном или внутримышечном введении. Это происходит из-за

замедления скорости кровотока и изменения проницаемости стенок капилляров. В связи с этим их действие часто реализуется несколько позже и менее интенсивно, чем у людей более молодого возраста.

2. *Замедление распределения* за счет следующих факторов:

- уменьшение сердечного выброса в связи с возрастным увеличением внутрисердечных объемов;
- уменьшение связи с белками при гипоальбуминемии (при этом препараты — слабые кислоты типа салицилатов или барбитуров — остаются все чаще в несвязанном виде, тогда как препараты слабого основания (лидокаин, пропранолол) почти не присутствуют в свободном состоянии, поскольку с возрастом концентрация их сывороточного лиганда — кислого альфа 1-гликопептида почти не уменьшается). Особое внимание в случаях, когда предполагается использование нескольких активно связывающих белки препаратов одновременно (показательный случай — комбинация салицилатов, антикоагулянтов и гипогликемических средств);
- снижение органного кровотока;
- уменьшение межклеточной жидкости и увеличение массы жировой ткани важно оценивать с позиции растворимости лекарственных средств в средах — водорастворимые вещества (цимитидин, дигоксин и т. д.) обладают меньшим объемом распределения, жирорастворимые вещества (типа диазепам, хлордиазепоксида) — большим.

3. *Снижение скорости трансформации* за счет снижения активности печеночных ферментов (оксидаз), печеночного кровотока.

Биотрансформация лекарств может происходить в печени, стенке кишечника, почках и других органах. В пожилом и старческом возрасте замедляются оба этапа биотрансформации, каждый из которых имеет и самостоятельное значение.

Первый этап — несинтетический (преобладает катаболическое направление реакций), идет перестройка молекул субстрата. Из лекарственных веществ путем окисления или, реже, восстановления образуются более полярные (а значит более гидрофильные) и менее активные метаболиты. Происходит это под влиянием монооксигеназной системы, основными компонентами которой являются цитохромы  $P_{450}$  и  $P_{B5}$ , а также НАДФ (никотинамидадениндинуклеотид фосфорилированный). Однако под влиянием этой системы из ряда лекарственных веществ в пожилом и старческом возрасте могут образовываться высоко реакционноспособные вещества, в том числе эпоксиды

и азотсодержащие оксиды, которые при слабости обезвреживающих их систем (эпоксидгидраз, глутатионпероксидаз) способны взаимодействовать со структурными и ферментными белками и повреждать их. Они становятся чужеродными для организма, и на них начинается выработка антител (аутоагрессия). Эпоксиды, азотсодержащие оксиды и другие реакционноспособные метаболиты могут связываться и повреждать мембраны клеток, нарушать синтез нуклеиновых кислот, а значит — вызывать канцерогенез, мутагенез, тератогенез.

Второй этап — синтетический (анаболическая направленность реакций), образование конъюгатов с остатками разных кислот или других соединений. Образовавшиеся парные соединения фармакологически неактивны и высокополярны. Кроме сульфатирования, осуществляется метилирование, глюкуронидация, соединение с цистеином и глутатионом, с глицином. Недостаточное функционирование одного пути образования парных соединений в некоторых случаях может компенсироваться другим. Из-за инволюционного снижения активности ферментных систем печени в плазме крови пожилых и старых людей дольше остаются не подвергшиеся биотрансформации исходные жирорастворимые вещества, способные проникать в ткани и вызывать фармакологические эффекты. Вместе с тем, в печени людей этого возраста могут образовываться иные (иногда активные) метаболиты, не обнаруживаемые в более молодой возрастной категории (например, теofilлин превращается в кофеин).

Лекарственные препараты нередко сами влияют на скорость биотрансформации в печени, угнетая ее (индометацин, циметидин, аминазин, левомецетин, эритромицин, тетрациклин, новобиоцин, ПАСК и др.) или ускоряя (фенобарбитал, зиксорин, дифенилгидантоин (дифенин), бутадиион, амидопирин, рифампицин, теofilлин, ноксирон, хлордиазепоксид и др.). Длительно назначая и/или комбинируя лекарственные препараты, необходимо учитывать такую возможность.

На биотрансформацию лекарств влияет печеночный кровоток. Если препараты (ацетилсалициловая кислота, имизин, изадрин, лидокаин, пропранолол (анаприлин), морфин, верапамил) способны быстро инактивироваться, то при стеатогепатите, когда скорость кровотока снижена, их биотрансформация меняется довольно значительно. Она уменьшается при цирротическом процессе, с обеднением кровотока. Когда препараты (карбамазепин, дифенилгидантоин (дифенин), варфарин, дигитоксин, аминазин, хинвдин) медленно транс-

формируются в печени, более важна функция печеночных клеток, уровень активности ферментов которых снижался при гепатите.

4. *Замедление (или извращение) метаболизма* обусловлено снижением интенсивности системного и «присистемного» метаболизма — увеличением биодоступности лекарств — высокого «эффекта первичного прохождения».

5. *Замедление экскреции* — замедление удаления препарата из организма, которое может быть осуществлено печенью, почками, кишечником, легкими, железами внешней секреции. Главное значение имеют печень и почки [3, 5].

Печень экскретирует с желчью как неизмененные соединения, так и образовавшиеся в ней метаболиты. При этом большинство веществ обратно не всасываются и выводятся кишечником.

Однако глюкурониды и некоторые другие парные соединения, выделяющиеся с желчью, могут гидролизироваться кишечными или бактериальными ферментами; при этом образуются липидорастворимые вещества, которые вновь реабсорбируются и попадают в кровь, поддерживая в ней и тканях свою концентрацию, а затем вновь экскретируются с желчью. Так осуществляется энтерогепатическая циркуляция.

При печеночной недостаточности, столь характерной для лиц пожилого и старческого возраста, корректирование режима дозирования препаратов крайне сложна, поэтому на практике она производится эмпирически, основываясь на клинических эффектах. Очень часто при невозможности модификации дозировки от препарата надо отказываться и искать ему замену.

Выведение лекарств почками складывается из их фильтрации, секреции и реабсорбции. Фильтрация лекарств в клубочках осуществляется пассивно. Молекулярная масса веществ не должна быть больше 5—10 тыс. дальтонов, они не должны быть связаны с белками плазмы крови. Секреция — процесс активный (с затратой энергии при участии специальных транспортных систем), не зависящий от связывания препаратов с белками плазмы крови. Реабсорбция глюкозы, аминокислот, катионов и анионов происходит активно, а жирорастворимых веществ — пассивно. Способность почек к выведению лекарств путем фильтрации проверяется по экскреции эндогенного креатинина, так как оба процесса происходят параллельно с одинаковой скоростью.

Фильтрация — основной механизм экскреции почками лекарств, не связанных с белками плазмы крови. В связи с этим в фармакокинетике элими-

нирующую функцию почек оценивают по скорости именно этого процесса.

При почечной недостаточности корректирование режима дозирования осуществляют с помощью расчета клиренса эндогенного креатинина ( $C/кр$ ). Клиренс — это гипотетический объем плазмы крови, который полностью очищается от лекарственного средства за единицу времени. В норме клиренс эндогенного креатинина составляет 80–120 мл/мин.

Кроме того, для определения клиренса эндогенного креатинина существуют специальные номограммы. Они составлены с учетом уровня креатинина в сыворотке крови, массы тела и роста больного.

Определив клиренс, врач пользуется соответствующими рекомендациями по дозированию и/или кратности назначения соответствующего препарата.

Конечно, для контроля за коррекцией доз и режимом введения наиболее информативно определение уровня лекарств в плазме крови при известных терапевтических и токсических концентрациях вещества, но сделать это бывает не всегда возможно. Кроме этого, количественно элиминацию препарата можно оценить и с помощью коэффициента элиминации. Он отражает ту часть (в процентах) лекарственного вещества, на которую происходит уменьшение его концентрации в организме в единицу времени (чаще за сутки).

Связь между объемом распределения и клиренсом вещества выражается периодом полуэлиминации ( $t_{1/2}$ ). Период полуэлиминации вещества — это время, за которое концентрация его в плазме крови снижается наполовину. Как показатель распределения или элиминации лекарств,  $t_{1/2}$  играет второстепенную роль. Точное представление о величине  $t_{1/2}$  не всегда подсказывает тактику введения препарата пожилому больному, так как уменьшение наполовину концентрации лекарства в плазме крови может сопровождаться как сохранением еще терапевтически действующей новой концентрации, так и возникновением уровня препарата, значительно меньшего, чем терапевтический уровень.

Таким образом, при введении постоянной поддерживающей дозы препарата при одинаковом интервале дозирования в среднем через 4–5  $t_{1/2}$  в плазме крови создается его равновесная концентрация. Поэтому после начала лечения в ответ на продолжающиеся жалобы больного надо начинать реагировать через 4–5  $t_{1/2}$ , то есть надо увеличивать дозу или менять препарат. Именно через этот период можно оценивать результат терапии после отмены препарата. Наконец, исчезновение боль-

шинства нежелательных эффектов (кроме аллергических) происходит тоже в это время [2].

Знание и строгий учет всех вышеперечисленных фармакокинетических параметров лекарств обеспечивает сохранение их концентрации в плазме крови в пределах терапевтического диапазона.

К особенностям гериатрической фармакотерапии следует относить:

1) высокую вероятность и малую учитываемость системных эффектов препаратов в условиях полиморбидности (наличия у одного пациента более 4–5 заболеваний в разных фазах и стадиях развития);

2) взаимодействие лекарственных препаратов *in vivo* при политерапии;

3) изменившуюся фармакодинамику (повышенная или сниженная, ускоренная или отсроченная реакция), обусловленную особенностями фармакокинетики (замедление всасывания, распределения, метаболизма и экскреции, снижение скорости трансформации) лекарственного препарата при естественных процессах старения в организме или в результате длительно протекающего хронического заболевания;

4) часто встречающиеся фармакомании — биологическое и/или психологическое привыкание (вариант «приверженности») пациента к препарату;

5) большую частоту нежелательных (побочных) эффектов;

6) затруднения оценки эффективности лекарственной терапии из-за изменившейся клинической картины заболеваний (невыраженности или отсутствия симптомов) и психики пожилых людей (забывание о необходимости выполнения назначений врача, привычка к самолечению, критическое восприятие нового назначения, необъективная самооценка состояния и т. п.).

Нужно помнить, что среди лиц старших возрастных групп немало пациентов с психическими нарушениями, расстройствами зрения и глотания, измененными суставами, что значительно снижает комплаенс назначенного лечения.

Пожилые люди могут испытывать трудности с извлечением лекарства из упаковки. По этой причине лекарственная упаковка должна быть достаточно большой для простоты оперирования ею, иметь горлышко, через которое таблетки или капсулы могли бы легко выниматься при повороте или быстром выдвигании.

Таблетки и капсулы в пузырьковых упаковках не следует давать пожилым, так как треть пожи-

лых пациентов не обладает достаточной ловкостью рук, чтобы открыть такую упаковку. Очень большой процент пациентов дают таблетки или рассыпают их на пол при использовании лекарств в пузырьках.

В развитых странах были предприняты усилия для улучшения возможности пользоваться препаратами путем помещения их в специальные распределители (диспенсеры) с разделителями, содержащими указания времени и даты (рисунки).

Однако это привело к ряду неудобств в связи с тем, что некоторым пожилым людям сложно достать лекарства из отделения диспенсера, приходится переворачивать диспенсеры вверх дном и таблетки падают. Практичнее использовать пеналы-органайзеры с лекарствами, содержащими дату и время на этикетке.

Упаковки с препаратом должны маркироваться разборчивыми прописями, чтобы пожилые с плохим зрением могли их разбирать. Важна такая информация, как фамилия врача и пациента, название лекарства, метод и частота применения и состояние, для купирования которого прописан препарат. Следует избегать неясных инструкций, как например, «по показаниям». Этикетка также должна содержать фамилию пациента, дату производства и дату, до которой препарат необходимо использовать. Это особенно важно во избежание ситуаций использования одним из супругов лекарств, предназначенных другому, или накопления лекарств и приема их после окончания срока действия. 25 % пожилых пациентов не способны запомнить, с какой целью им прописано лекарство.

Желательно, чтобы после выписки из стационара пациент получал из аптеки препараты, расфасованные в таблетки такого же размера, как и в стационаре, и их форма и цвет были такими же, как и ранее. Пожилого пациента смутит и изменение названия препарата при использовании синонимов. Такие сложности сложно предотвращать при передвижении пациента из стационара домой или наоборот.

Увеличение использования генериков и желание избежать проблем, возникающих из-за изменения цвета препарата, привели к тому, что фармацевты готовят белые таблетки почти универсального размера, и это может сбивать с толку многих пожилых людей.

Пожилые люди испытывают трудности при глотании больших таблеток, особенно если у них имеется сухость во рту, бульбарный или псевдобульбарный паралич. Пациенты с плохим зрением или артритическими руками могут испытывать



Диспенсеры и пеналы

сложности при использовании маленьких таблеток. Поэтому каждый пациент требует индивидуального подхода. В дополнение к плохому действию, таблетки без оболочки могут вызывать местное раздражение. Например, старые таблетки аспирина могут вызывать язвы во рту пожилых людей.

Необходимо также придавать значение скорости продвижения таблеток по пищеводу. Аномальная моторика может приводить к значительному замедлению у пожилых этого процесса, растворение раздражающих таблеток в пищевод — к формированию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и другим желудочно-кишечным дисфункциям. Особенно часто это происходит при применении пожилыми доксициклина, нестероидных противовоспалительных препаратов, солей железа и некоторых антихолинергических препаратов. Для профилактики этих осложнений необходимо использовать таблетки меньшего размера, высокой плотности и овальной формы, что способствует ускорению передвижения препаратов по пищеводу. Также, при наличии альтернатив, предпочтительнее использовать таблетки, а не капсулы, так как они реже приклеиваются к поверхности пищевода. Ускорению транспорта способствует стоячее положение пациента (сидячее положение в кровати), по тем же причинам настоятельно рекомендуют пациентам пить не менее 100 мл воды при приеме лекарства.

Иногда у пожилых пациентов имеется предубежденность в отношении некоторых цветов. Например, некоторые ассоциируют зеленый цвет с ядом, другим кажется, что красные таблетки особенно опасны. Эти опасения нужно постараться разрешить путем разъяснения.

Назначение капсул пожилым пациентам, привыкшим к таблеткам, может вызвать неправильное понимание: например, пациент может высыпать ампициллин из капсулы перед приемом. Более того, при использовании неопределенных формулировок

некоторые препараты могут проглатываться пациентами в сухом виде вместо растворения их в воде.

Возрастные изменения метаболизма и экскреции препаратов, ответ органа-мишени обычно требуют снижения доз. Примером является ноозепам, который пожилым рекомендуют принимать 0,5–1 мг на ночь. Следует посоветовать пациентам принимать половину таблетки, но это обычно проще сказать, чем сделать пациентам с плохим зрением и артритическими руками. Поэтому имеются преимущества в назначении таблеток, содержащих маленькие дозы препарата. Примером могут служить 62,5 мг капсулы левадопа с бенсеразидом, 0,0625 мг таблетки дигоксина и 12,5 мг таблетки гидрохлотиазида.

Ситуацию может упростить назначение препарата для однократного или двукратного, а не многократного приема. Будет ли это практично при приеме конкретного препарата — зависит от длительности его действия. Одним из способов увеличения продолжительности действия препарата является расфасовка препаратов в капсулы с замедленным высвобождением. У молодых пациентов это может увеличить действие препарата до 12 ч, у пожилых эффект будет менее предсказуем.

Альтернативой является применение препарата с медленным выведением или метаболизированием. Однако снижение почечной или печеночной функции может приводить к кумуляции и токсическому действию некоторых препаратов в пожилом возрасте. Примером является длительное действие нестероидного противовоспалительного препарата пироксикам, который больше склонен вызывать язвы желудка и геморрагии у пожилых. Препараты короткого действия, такие как ибупрофен, назначаемые несколько раз в день, могут быть более безопасными.

Существует множество препаратов, для которых поддержание клинической эффективности не зависит от поддержания высокой концентрации в кровотоке. Это означает, что, хотя у них и относительно короткий период полураспада в плазме, может требоваться только единичная дневная доза препарата. Примером является применение трициклических антидепрессантов, назначаемых на один прием на ночь, тиоридазин или хлорпромазин, назначаемые в виде единичной вечерней дозы и кортикостероиды, назначаемые через день. Этот подход приемлем только при назначении относительно небольших дозировок. Например, если требуется более 75 мг тиоридазина, то его следует делить на несколько приемов.

Исключением из правил приема является введение лекарств при болезни Паркинсона. Иногда необходимо назначать две дозы левадопа в час во избежание действия «начало—конец», которое часто развивается при длительном течении и далеко зашедшем заболевании.

Если пациенту трудно глотать капсулы или таблетки, полезной альтернативой могут быть эликсиры, микстуры, растворы, настойки и сиропы. Также есть пациенты, для которых психологически комфортнее принимать яркого цвета горькие жидкости, а не белые безвкусные пилюли. Также лекарства, применяемые в жидком виде, можно смешивать с пищей, например возбужденным, неконтактным и подозрительным пожилым пациентам галоперидол можно давать с чаем или супом.

Ограничением в применении жидких форм является то, что значительно труднее готовить точную дозу. Пациенты могут измерять дозу ложкой не того размера. Даже если они используют стандартные пластиковые ложки для измерения, им необходимо выливать жидкость из бутылки, наполнять ложку до краев и подносить ее к губам. Эта процедура становится трудновыполнимой, если у пациента плохое зрение, артрит или тремор. Подобные проблемы можно частично разрешить путем производства градуированных пластиковых носиков сосудов.

При назначении фармакотерапии пожилому пациенту необходимо уточнить, как он переносит физическую нагрузку, связанную с профессиональной деятельностью, длительные прогулки, элементы физической культуры, лекарственную терапию.

Особое место в фармакотерапии пожилых занимает контроль за проводимым лечением. Желательно, чтобы пациент продемонстрировал врачу все лекарственные средства (или их перечень), которые он принимал или принимает в настоящее время, объяснил последовательность и длительность медикаментозной терапии. Большое значение имеет информация об изменении самочувствия, снижении симптомов заболевания или появлении новых неприятных ощущений, связанных с приемом лекарств.

Самолечение недопустимо для пожилых и старых людей. Нередко оно способствует дальнейшему развитию новых болезней и прогрессированию уже имеющихся, весьма часто переходящих в тяжелые, неизлечимые формы. Риск побочных отрицательных реакций у людей старше 60 лет по сравнению с людьми 30–40 лет, так же как и госпитализация

людей старческого возраста по поводу осложнений после лекарственной терапии, увеличивается в 1,5–2 раза. Наибольшее число смертельных случаев, связанных с лекарственной терапией, приходится на возрастную группу 80–90 лет.

При проведении лекарственной терапии у пожилых и старых людей, уже вследствие чисто возрастных изменений их органов и систем, существует повышенный риск токсических проявлений кумуляции, нежелательного биологического воздействия лекарственных средств на организм, взаимодействия между отдельными препаратами, стойкой повышенной чувствительности к средству, во многих случаях обусловленной приемом его в предшествующие годы [2, 4].

### Принципы дозирования лекарственных средств у пожилых

Основным принципом гериатрической фармакотерапии является более осторожное применение лекарственных средств при лечении пожилых и старых людей, чем молодых. Это положение получает новые обоснования в фармакологических исследованиях, повседневных клинических наблюдениях. Выдвигаемое в гериатрии положение о необходимости перед назначением лекарственной терапии оценить все другие возможности воздействия на больной организм пожилого человека; не употреблять лекарственных средств, если возможна другая терапия, заслуживает большого внимания.

Важнейшим правилом гериатрической фармакотерапии является строгая индивидуализация доз. Учитывая узость терапевтического коридора (незначительную разницу между терапевтической и токсической дозой), при дозировании лекарственных средств у лиц старших возрастных групп необходимо соблюдать следующие правила:

1) уменьшение до  $\frac{1}{2}$  дозы для препаратов, угнетающих ЦНС, сердечных гликозидов и мочегонных;

2) уменьшение до  $\frac{2}{3}$  дозы сильнодействующих лекарственных препаратов;

3) дозы сульфаниламидов, антибиотиков и витаминов могут быть равными для среднего возраста.

Соблюдение принципа индивидуального дозирования возможно только при соблюдении принципа титрования дозы лекарственного препарата путем подбора эффективной дозы, причем начинать титрование необходимо с половинной от средней терапевтической дозы в пожилом возрасте и  $\frac{1}{4}$  дозы у лиц старческого возраста.

С увеличением возраста повышается степень риска развития побочных реакций: у лиц старше 60 лет — в 1,5 раза, в возрасте 70–79 лет — в 7 раз выше, чем у лиц 20–29 лет [15]. Побочные эффекты многообразны и могут проявляться разнообразными синдромами: психогенный — проявляющийся депрессией, эйфорией, потерей ориентации; гемодинамический — наиболее часто проявляющийся в виде артериальной гипо- или гипертензии; нефротоксический — нередко поздно обнаруживаемый на стадии формирующейся хронической почечной недостаточности; гепатотоксический, самым ярким проявлением которого является гиперэндотоксинемический синдром; панкреатотоксический, приводящий к нарушению переваривания пищи; гематоксический, способный привести на фоне исходно существующей депрессии кроветворения к агранулоцитозу; ототоксический, который нередко маскируется под нейросенсорную тугоухость; окулотоксический — ускоряющий развитие катаракты; дерматотоксический частенько трактуется как возрастная гиперпигментация; общетоксический, воспринимаемый как проявление хронических воспалительных заболеваний.

При назначении лекарств лицам старших возрастных групп необходимо четко соблюдать зависимость времени приема препаратов от времени приема пищи:

— прием натошак, то есть за 30–60 мин до или через 3–4 ч после еды. Благодаря минимальной переваривающей активности желудочного сока в это время осуществляется наиболее быстрая и полная эвакуация лекарственного вещества из желудка и всасывание в кишечнике на фоне сниженной метаболической активности печени, чем обеспечивается повышение биодоступности препарата. Прием ulcerогенных препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, препараты калия) следует запивать ошлелачивающими (молоко, щелочные минеральные воды) или обволакивающими (нейтральный кисель, крахмальная слизь) жидкостями. Молоко, в силу связывания казеианатом кальция, снижает биодоступность тетрациклинов, линкомицина и пуриновых производных (эуфиллина, кофеина);

— прием лекарства за 5–15 мин до еды (желчегонные и панкреатические энзимы);

— прием лекарства во время еды — заместители желудочного сока или его компонентов, стимуляторы желудочной секреции и препараты, растворимость которых улучшается (повышается биодоступность) при длительном пребывании в

желудке (сульфаниламиды, нитрофураны, неграм, спиронолактон, антикоагулянты, кортикостероиды, препараты лития, рибофлавин и др.);

— прием лекарства после еды. Жирорастворимые витамины (*A, D, E, K*, никотиновая кислота) и препараты, ее содержащие — компламин, стугерон, никошпан, теоникол) и устойчивые к кислой среде лекарственные препараты — нейрорептиды, транквилизаторы, снотворные, противопаркинсонические, антидепрессанты, тетрациклины [9].

Повседневный опыт свидетельствует, что наличие выраженных органических изменений, а неблагоприятные социальные факторы нередко являются причиной того, что пожилой или старый человек чувствует себя больным. Назначение медикаментозной терапии в таких случаях часто является ненужным, а иногда и вредным. В гериатрической практике особенно важно внимание не только к физическому состоянию пациента, но и к его психическому статусу, внешним причинам, изменяющим самочувствие, сон, настроение, снижающим желание жить.

В ряде случаев лекарственные средства могут стать причиной развития болезни. При продолжительном медикаментозном лечении необходим периодический пересмотр схемы фармакотерапии с целью сокращения перечня препаратов.

При проведении лекарственной терапии для пожилых и старых людей особенно важен фактор полной уверенности в лечебных свойствах препаратов, а также знание влияния их на организм при длительном применении. Побочное действие лекарственных средств на лиц, перешедших пенсионный рубеж, и особенно людей старческого возраста, нередко носит непредсказуемый характер.

В задачи клинической фармакологии входит оценка показаний к фармакотерапии не только новых, еще мало изученных средств, но и достаточно испытанных, особенно с учетом их применения в комплексе и в течение многих месяцев и лет.

Неоправданное назначение лекарственных средств в гериатрической практике обусловлено не только недостаточной осведомленностью в плане фармакологического воздействия на организм старого человека, но и незнанием физиологических возрастных норм. Вредна не только гиподиагностика (нераспознавание имеющихся заболеваний, патологических процессов), но и гипердиагностика (неправильное восприятие возрастных норм, данных функциональных исследований и клинических анализов, трактовка их как симптомов заболева-

ния) и, в связи с этим, нерациональное применение медикаментозной терапии.

При проведении лечебных мер нужно помнить, что опасность неблагоприятного воздействия на органы лекарственных средств, обусловленная возрастными особенностями, которые часто усугублены изменениями, связанными с патологическими процессами, у пожилых и старых людей значительно выше, чем у людей более молодого возраста. В старости приспособление к нагрузкам любого рода, в том числе и к естественным токсическим метаболитам и лекарственным средствам, значительно снижено. В связи с этим сопротивление интоксикации в старом организме меньше, и опасна даже небольшая интоксикация; недопустима полипрагмазия (множественная медикаментозная терапия). Следует ограничиваться как можно меньшим количеством лекарств, используя их направленное действие на основное заболевание. Способ их приема должен быть возможно более простым. При назначении следует учитывать психическое здоровье старого человека и социальные условия, возможность ухода.

Большое внимание должно уделяться соблюдению интервалов между приемами препаратов; важнейшим правилом является индивидуализация доз; рекомендуют уменьшенные дозы, особенно в начале лечения. Путем их медленного повышения возможно установить толерантность к препарату. Главным образом, это относится к сердечным гликозидам, седативным, гипотензивным и нейрорептическим средствам. Начальные дозы этих препаратов следует уменьшать в два раза по сравнению с дозами для лиц среднего возраста. По достижении лечебного эффекта дозы следует уменьшить и определить поддерживающую дозу, которая, как правило, также является более низкой, чем у людей зрелого возраста; лечение антибиотиками и антибактериальными химиопрепаратами следует проводить в обычных или несколько сниженных дозировках, согласно общим правилам.

Необходимо учитывать, что опасность интоксикации, побочных воздействий этих веществ на организм пожилого и старого человека больше, особенно при недостаточном снабжении их витаминами, преимущественно группы *B*; важно учитывать не только полноценность пищевого рациона, но водный и солевой рацион больных, количество выделяемой мочи. Это приобретает особое значение в связи с весьма часто недостаточным потреблением жидкости старыми людьми, что способствует развитию лекарственной интоксикации. Длительный

прием многих лекарств, в частности успокаивающих, обезболивающих, снотворных, обуславливает привыкание к ним и ведет к увеличению доз, что является причиной развития лекарственной интоксикации. Рекомендуют назначать их на короткий срок, чаще заменять другими препаратами с аналогичным действием и, по возможности, делать перерывы в приеме. С целью предупреждения токсического воздействия и усиления эффективности целесообразно применять в малых дозах комплекс фармакологических средств, оказывающих сходное лечебное действие, дополняющих друг друга, но действующих на разные звенья саморегуляции организма; врожденная или приобретенная специфическая чувствительность к определенным лекарственным веществам может наблюдаться во все возрастные периоды.

### Отмена лекарственного препарата у пожилого больного

Внезапное прекращение приема лекарственного препарата нередко может вызвать синдром отмены. Под синдромом отмены понимают реакцию организма, возникающую в ответ на прекращение действия лекарственного препарата и выражающуюся в ухудшении состояния больного. Нередко синдром отмены проявляется возникновением качественно новых признаков заболевания, отсутствовавших у больного ранее.

*Закономерности возникновения синдрома отмены:*

- 1) после полного прекращения приема препарата;
- 2) на фоне лечения:

— если интервал между приемом очередных доз достаточно велик (например, в утренние часы, перед приемом очередной дозы препарата — так называемый феномен нулевого часа, по-английски — *zero-hour phenomenon*);

— в ответ на очень быстрое выведение препарата из организма (например, развитие феномена рикошета в конце действия лекарственных форм короткого действия, по-английски — *rebound effect*) [8, 13].

У пожилых больных с ИБС отмена антиангинального препарата может вызывать значительное учащение приступов стенокардии, снижение переносимости физической нагрузки, развитие острого инфаркта миокарда, повышение артериального давления, появление бессимптомной ишемии миокарда.

Синдром отмены развивается на фоне лечения в промежутках между действием очередных доз лекарства, если интервал между приемом двух доз

препарата достаточно велик. К примеру, до сих пор еще встречается трехкратное назначение пропранолола. Феномен рикошета развивается при использовании некоторых лекарственных форм короткого действия (например, нифедипина короткого действия) либо при выборе способа введения, который позволяет резко прекратить поступление лекарства (например, при резком прекращении внутривенного введения препарата или при снятии с кожи трансдермальной лекарственной формы препарата). Клиническая значимость синдрома отмены при их прерывистом назначении нередко приходится в прямой зависимости от тяжести состояния больных: у пациентов с относительно легким и стабильным течением заболевания кратковременная отмена препарата, как правило, не вызывает отрицательных последствий и вполне безопасна. У больных с более тяжелым течением ишемической болезни сердца, при наличии признаков нарушения гемодинамики последствия синдрома отмены могут быть намного более тяжелыми.

На фоне прерывистого назначения нитратов существует риск развития синдрома отмены. Так, например, после снятия с кожи наклеек трансдермального нитроглицерина на ночь примерно у 8 % больных появляются приступы стенокардии покоя, отсутствовавшие ранее. Одним из проявлений синдрома отмены нитратов при их прерывистом назначении также может быть появление эпизодов бессимптомной ишемии миокарда. Все это свидетельствует о том, что такой прием нитратов, наряду с несомненными достоинствами, таит в себе реальную опасность, поэтому он вполне приемлем у больных со стабильным и относительно нетяжелым течением ИБС (сюда можно отнести больных со стабильной стенокардией I—III ФК). У больных с более тяжелым течением ИБС (стабильная стенокардия IV ФК) или признаками нестабильности состояния (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда) прерывистого назначения нитратов следует избегать.

Предотвратить появление синдрома отмены  $\beta$ -адреноблокаторов можно лишь путем их постепенной отмены. Схемы отмены этих препаратов, однако, могут существенно различаться. Рекомендуют отменять пропранолол путем постепенного ступенчатого уменьшения дозы в течение 6—9 дней. Другие считают более безопасной иную схему: доза пропранолола сразу уменьшается до небольшой (30 мг/сут), затем в этой дозировке препарат принимают в течение двух недель, а затем полностью отменяют.

Отмену верапамила и дилтиазема можно осуществить сразу, без постепенного уменьшения дозы. Синдром отмены нифедипина может возникать во время терапии этим препаратом в том случае, если используют лекарственные формы короткого действия.

Нужно помнить о том, что синдром отмены, во-первых, может существенно повлиять на безопасность проводимой терапии антиангинальными препаратами (в некоторых случаях из-за развития синдрома отмены терапия может дать парадоксальный эффект). Во-вторых, возникновение синдрома отмены, как правило, вполне предсказуемо, и знание клинической фармакологии используемых препаратов способно помочь предупредить его возникновение.

Таким образом, рациональная фармакотерапия у больных пожилого и старшего возраста требует от курирующего врача взвешенного подхода к назначению лекарственного препарата и, прежде всего, ответа на вопрос, необходимо ли данное лекарство данному больному в данное время. Врач должен руководствоваться простыми рекомендациями, которые, несмотря на свою очевидность, не всегда соблюдаются (в силу как объективных, так и субъективных причин). Эти рекомендации могут быть сведены к следующему.

1. Строгое соблюдение показаний к назначению лекарственного препарата (правильная трактовка имеющегося симптома или синдрома). Действительно ли пациенту необходим данный препарат.

2. Использование наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов и их рациональных комбинаций с обязательным учетом лекарственного анамнеза (тщательный сбор анамнеза о принимаемых лекарствах и возможности взаимодействия препаратов с веществами, которые пациент принимает, не ставя об этом в известность врача, например таких, как травы и другие народные средства, старые лекарства из домашней аптечки, или лекарства, заимствованные у друзей).

3. Постоянный анализ выраженности прямых и возможных побочных эффектов лекарственного препарата (определение и уточнение факторов риска развития побочных эффектов).

4. Осторожность назначения лекарственных препаратов с узким спектром действия, особенно в амбулаторно-поликлинической практике, из-за повышенного риска передозировки (использование меньших начальных доз медикаментов и титрование дозы в зависимости от реакции больного позволяет подобрать индивидуальную дозировку).

5. Максимальное упрощение режима фармакотерапии (обеспечение четких устных и письменных

инструкций больным и их родственникам о режиме приема препаратов, меньшее число препаратов и количеств приема, удобство идентификации и доступа к препарату и т. д.).

6. Исключение самолечения и полипрагмазии.

7. Выбор оптимальной лекарственной формы (подходит ли упаковка препарата для использования пожилым человеком, принимая во внимание нарушения определенных функций у пожилых; будет ли таблетированная форма препарата наиболее приемлемой или лучше назначить инъекции, свечи или сироп).

8. Обеспечение тщательного контроля за проведением фармакотерапии со стороны врача, среднего медицинского персонала, самого пациента и его родственников (проверка, является ли сотрудничество (комплаенс) пациента адекватным, например при подсчете оставшихся таблеток).

9. Постоянная «ревизия» объема фармакотерапии для сокращения принимаемых медикаментов. При добавлении нового препарата нужно посмотреть, можно ли какой-нибудь препарат отменить.

10. Подбор индивидуальных дозировок путем тщательного титрования.

11. Обязательная корректирующая терапия (витаминовые комплексы с микроэлементами, аминокислоты и адаптогены).

12. Полноценный пищевой и водно-солевой рацион.

Учитывая вышесказанное, становится понятна необходимость изучения врачами практически всех специальностей основ современной гериатрической фармакотерапии, исследующей особенности воздействия разных лекарств на лиц старших возрастных групп и ведущей поиск биологически активных средств борьбы с преждевременным старением организма, для поддержания на нормальном уровне деятельности всех его систем.

## Литература

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.С. Особенности применения лекарств в гериатрической практике Фарматека. 2008. № 8. С. 13–19.
2. Лазебник Л.Б., Гориловский Л.М., Климанова Е.А., Конев Ю.В. Монотерапия — рациональный подход к лечению пожилых больных с сочетанной патологией // Пробл. стандартизации в здравоохран. 2001. № 114. С. 123.
3. Лазебник Л. Семиотика и диагностика в гериатрии // Мед. вестн. 2004. № 19–20. С. 8.
4. Романова И.С. Общие вопросы фармакотерапии пожилых // Медицина. 2008. №1.
5. Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых / Под ред. Л.И. Дворецкого, Л.Б. Лазебника. М.: Новая Волна, 2000.

6. *Bigos K.L., Bies R.R., Pollock B.G.* Population pharmacokinetics in geriatric psychiatry // *Amer. J. Geriatr. Psychiatry.* 2006. Dec. Vol. 14. № 12. P. 993–1003.
7. *Delafuente J.C.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient // *Consult Pharm.* 2008. Apr. Vol. 23. № 4. P. 324–334. Erratum in: *Consult Pharm.* 2008. Aug. Vol. 23. № 8. P. 564.
8. *Hajjar E.R., Cafiero A.C., Hanlon J.T.* Polypharmacy in elderly patients // *Amer. J. Geriatr. Pharmacother.* 2007. Dec. Vol. 5. № 4. P. 345–351.
9. *Hammerlein A., Derendorf H., Lowenthal D.T.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly // *Clin. Pharmacokinet.* 1998. № 35. P. 49–64.
10. *Hanlon J.T., Lindblad C.I., Hajjar E.R., McCarthy T.C.* Update on drug-related problems in the elderly // *Amer. J. Geriatr. Pharmacother.* 2003. Sep. Vol. 1. № 1. P. 38–43.
11. *Mezey M., Mitty E., Burger S.G., McCallion P.* Healthcare professional training: a comparison of geriatric competencies // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 2008. Aug 5.
12. *Mohundro M., Ramsey L.A.* Pharmacologic considerations in geriatric patients // *Adv. Nurse Pract.* 2003. Sep. Vol. 11. № 9. P. 21–22, 25–28.
13. *Rollanson V., Vogt N.* Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist // *Drug Aging.* 2003. Vol. 20. № 11. P. 817–832.
14. *Rossi M.I., Young A., Maher R., Rodriguez K.L. et al.* Polypharmacy and health beliefs in older outpatients // *Amer. J. Geriatr. Pharmacother.* 2007. Dec. Vol. 5. № 4. P. 317–320.
15. *Turnheim K.* Pharmacokinetic dosage guidelines for elderly subjects // *Expert Opin. Drug Metab Toxicol.* 2005. Jun. Vol. 1. № 1. P. 33–48.

*Adv. gerontol.* 2009. Vol. 22, № 1. P. 139–149

*L. B. Lazebnik, Iu. V. Konev*

#### GERIATRIC PHARMACOTHERAPY

Moscow State University Medical and Dentistry, Moscow, Russia, 86 Sh. Entuziastov Moscow 111123, Russia;  
e-mail: ukonev@rambler.ru

The number of changes in bodies and fabrics connected with aging or illness processes increases. These changes mention all processes of pharmacokinetics and pharmacodynamics. With the increase it slows down processes of absorption, distribution, a metabolism and medical product deducing. All these processes are studied by geriatric pharmacotherapy. As a rule application of medical products for senior citizens demands a special mode of dispensing. Besides at persons of elderly and senile age the distinct tendency to use of a considerable quantity of medicines that increases risk of development of undesirable effects is traced. In connection with the above-stated there is a necessity of studying by doctors practically all specialities bases of modern geriatric pharmacotherapy of investigating feature of influence of various medical products on persons of the senior age groups and conducting search of biologically active means for struggle against organism presenilation, for maintenance at normal level of activity of all its systems.

**Key words:** *geriatric pharmacotherapy, polypragmasy, undesirable effects*

С. В. Анисимов

## КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: II. ПРИМЕНЕНИЕ СОМАТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК\*

Институт цитологии РАН, 194064 Санкт-Петербург, пр. Тихорецкий, 4; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. акад. В. А. Алмазова Росмедтехнологий, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; e-mail: askold5@front.ru

Согласно современным представлениям, моторная симптоматика при болезни Паркинсона обусловлена преимущественно гибелью дофаминергических нейронов, компактной части черной субстанции головного мозга. В течение последних десятилетий были разработаны и испытаны многочисленные схемы клеточной терапии, основанные на трансплантации донорских клеток (выделенных из эмбриональных и взрослых тканей), использовании мезенхимных, нейральных и эмбриональных стволовых клеток человека. Несмотря на прогресс, достигнутый в данной области, широкому применению основанных на клеточной терапии подходов в лечении болезни Паркинсона препятствует ряд важных факторов. Среди них выделяют как этические, так и технологические факторы, а также риски, связанные с безопасностью клеточной терапии. В предлагаемом вниманию читателей обзоре, публикуемом в четырех частях (Клеточная терапия болезни Паркинсона: I. Трансплантация эмбриональной и взрослой ткани; II. Применение соматических стволовых клеток; III. Применение неонатальных, фетальных и эмбриональных стволовых клеток; IV. Риски и перспективы), предпринята попытка представить сбалансированный, реалистичный взгляд на современное состояние применения клеточной терапии (в том числе стволовых клеток) для лечения болезни Паркинсона. В обзоре рассматриваются особенности индивидуальных типов клеток, технология дифференциации и техника трансплантации, а также ключевые аспекты безопасности клеточной терапии.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, клеточная терапия, стволовые клетки

### Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — это начинающаяся обычно в пожилом возрасте прогрессирующее нейродегенеративное заболевание. В первой части обзора был подробно рассмотрен патогенез этого заболевания [1]. В отличие от большинства других заболеваний (в том числе нейродегенеративных), значительная часть характерной для БП симптоматики обусловлена поражением единственного типа клеток, локализованных в конкретной анатомической структуре (крупных дофаминергических нейронов

компактной части черного вещества головного мозга — *substantia nigra pars compacta*, субпопуляция дофаминергических нейронов А9). Эта субпопуляция осуществляет проекцию в полосатое тело (*corpus striatum*). Соответственно, возможность возместить потерю единственного типа клеток (в частности путем трансплантации дофаминергических нейронов или их предшественников в *corpus striatum*) — то есть заместительная клеточная терапия — является весьма привлекательной стратегией при тяжелых формах паркинсонизма (и в первую очередь БП на поздних стадиях). Потенциал заместительной клеточной терапии паркинсонизма и БП был блестяще доказан в ходе работ, основанных на трансплантации в структуры головного мозга больных донорских клеток разных типов: в ряде случаев удалось достичь значимого клинического улучшения, причем эффект сохранялся в течение многих лет после трансплантации. Важнейшим источником клеточного материала для этих трансплантаций стали клетки, выделенные из вентральной части мезенцефалона (среднего мозга) человеческих эмбрионов (материал от терапевтических, реже спонтанных аборт). Однако этические и логистические трудности в значительной степени ограничивают использование этого типа клеточного материала. Большинство других типов клеток донорского происхождения продемонстрировало меньший потенциал: в некоторых случаях их использование в терапии БП было признано мало перспективным. Учитывая перечисленные выше факторы, весьма актуальным становится получение альтернативного источника дофаминергических нейронов (или их предшественников). Такой источник должен обладать способностью воспроизводить эти клетки в большом объеме и в пригодной для трансплантации форме, что позволит освободиться от необходимости использования значительных объемов

\* Работа поддержана государственным контрактом Министерства образования и науки Российской Федерации № 05.512.11.2219.

человеческого абортивного материала. Способность к самовоспроизведению и дифференцированию в клетки разных типов (в том числе нейроны) являются важнейшими свойствами стволовых клеток. В определенной степени эти же свойства присущи и коммитированным (то есть определившим направление своего дифференцирования) прогениторным клеткам (клеткам-предшественникам), еще не утратившим способность к ограниченной пролиферации. Разные типы этих клеток обладают разным потенциалом в отношении пролиферативной активности и пластичности (то есть способности дифференцироваться в конкретный тип клеток). Кроме того, отдельные типы стволовых и прогениторных клеток обладают особыми свойствами, обуславливающими не только теоретическую возможность их применения в качестве субстрата клеточной терапии, но и параметры, определяющие возможность их использования в практике.

### Типы стволовых и прогениторных клеток

Эмбриональные стволовые клетки человека (чЭСК) в настоящее время считаются наиболее перспективным источником дофаминергических нейронов как субстрата клеточной терапии БП. В качестве других потенциальных источников этого типа клеток рассматриваются нейральные и нервные (нейрональные) стволовые клетки человека (чНСК), гемопоэтические стволовые клетки (чГСК) и мезенхимные (стромальные, также часто именуемые мезенхимальными) стволовые клетки (чМСК) разного происхождения и несколько прочих типов стволовых клеток. Многие типы стволовых клеток действительно способны пролиферировать и обладают потенциалом дифференцироваться в функциональные (то есть способные секретировать дофамин и формировать синаптические контакты) дофаминергические нейроны при культивировании *in vitro*. В то же время, как уже упомянуто выше, разнообразие биологических свойств чЭСК, чНСК, чГСК и чМСК делает эти типы стволовых клеток неодинаковыми в отношении перспективы их практического использования в терапии тяжелых форм паркинсонизма и БП на поздних стадиях. Следовательно, тщательный анализ многих биологических и технологических аспектов работы со стволовыми клетками разных типов является абсолютно необходимым для выбора стратегии дальнейшего развития исследований в данной области в интересах терапии.

### Нейральные стволовые и прогениторные клетки

Свидетельства о существовании нейрогенеза у взрослых млекопитающих были получены еще в начале XX в.: первое сообщение о том, что в головном мозгу взрослых крыс обнаруживаются делящиеся клетки, датируется 1912 г. В 30-х и 40-х гг. XX в. было опубликовано несколько работ, подтверждающих и дополняющих эти результаты (см. обзор [101]). Огромное значение имели проведенные в середине 60-х гг. XX в. работы Joseph Altman и соавт. [5–7], в результате которых в головном мозгу взрослых крыс, кошек и морских свинок были обнаружены вновь сформированные нейроны, а также Michael Kaplan, в 1974 г. получившего независимые доказательства существования нейрогенеза в головном мозгу взрослых крыс (данные опубликованы лишь в 2001 г., [69]). Позже им же была опубликована работа, в которой утверждалось, что доля вновь образованных гранулярных клеток (нейронов малого размера) в общем их количестве в зрительной коре взрослых крыс составляет 0,03 %, — и выше половины всех клеток этого типа обновляются в течение 3 мес—1 года [70]. К концу 70-х гг. было, в целом, принято, что глиогенез (то есть появление новых глиальных клеток) действительно происходит у взрослых млекопитающих, однако существование нейрогенеза продолжало отрицаться научным сообществом. Исключением считались нейроны обонятельной луковицы (*bulbus olfactorius*).

Лишь работы Elizabeth Gould (и параллельные работы в области изучения нейрогенеза в головном мозгу певчих птиц, см. [42]) позволили постепенно преодолеть устоявшуюся догму о конечности числа постнатальных нервных клеток и невозможности нейрогенеза у взрослых млекопитающих. Используя новые технологии, Elizabeth Gould и соавт. доказали существование нейрогенеза в структурах головного мозга (в первую очередь, в гиппокампе) взрослых крыс [46, 47] и приматов [44, 45], что получило независимое подтверждение даже от ранее отрицавших эти данные групп (см., в частности, [81]). В 1992 г. из головного мозга мышей были впервые выделены НСК, которые оказались способны пролиферировать *in vitro* в формате так называемых «нейросфер» [124]. Вкратце, после диссоциации фрагментов ткани из определенных анатомических структур головного мозга («ниш НСК») часть клеток может быть культивирована *in vitro* в присутствии митогенов (стимуляторов клеточного деления) в виде свободно плавающих структур («нейросфер»). Часть из

них после диссоциации способна создать «вторичные» нейросферы, поддерживая, таким образом, линию НСК. Культура способных к самообновлению НСК является мультипотентной: входящие в состав нейросфер клетки могут стать предшественниками нейронов, олигодендроцитов и астроцитов (обычно их дифференциация индуцируется прекращением включения митогенов в состав питательной среды). Здесь следует отметить, что активно используемый в русском языке термин «нейрональные стволовые клетки» фактически неверен. «Нейрональные» означает «способные стать предшественниками нервных клеток (нейронов)». В то же время, стволовые клетки головного мозга являются «нейральными», — то есть способными стать предшественниками нейронов и глиальных клеток. Отсюда их правильное название — «нейральные стволовые клетки».

Наконец, в 1998 г. Peter S. Eriksson и соавт. обнаружили вновь образованные нейроны в зубчатой извилине (*gyrus dentatum*) головного мозга взрослых раковых больных [35]. Кроме того, при помощи микрохирургической техники из нескольких анатомических структур головного мозга грызунов, приматов и человека (включая передний и средний мозг) были изолированы и коммитированные нейральные/нервные (нейрональные) прогениторные клетки (НПК) [78, 85].

Нейральные стволовые и пролиферирующие прогениторные клетки человека способны к самовоспроизведению (в том числе в культуре) и дифференцированию в нейральные клетки разных типов, включая нейроны и глиальные клетки (астроциты и олигодендроциты) [97], а также в клетки некоторых других типов. Таким образом, они представляют собой привлекательный для использования в клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний (включая БП) тип клеток. Важно отметить, что, хотя при культивировании *in vitro* и НСК, и пролиферирующие НПК сохраняют региональную специфичность, современные данные свидетельствуют об их высокой пластичности. Считается, что эти клетки не коммитированы необратимо в отношении одного конкретного пути дифференцирования (в единственный тип нейронов или глиальных клеток) и при создании соответствующих условий способны демонстрировать свои мультипотентные свойства (то есть могут дифференцировать в клетки нескольких типов) [57, 74]. Весьма положительным свойством НСК является их относительно низкая иммуногенность [102]. Однако перечисленные выше привлекательные свойства НСК и НПК не компенсируют многочисленные технические трудности, возникающие при попытке обеспечить их про-

должительное культивирование *in vitro*. Между тем, экспансия клеточного материала является абсолютно необходимым этапом в случае клинического применения клеток. В настоящее время эти типы клеток культивируют *in vitro* как в виде нейросфер, так и в формате традиционных адгезионных культур. В качестве стимулирующих пролиферацию НСК и НПК митогенов используют эпидермальный фактор роста (*EGF*) и основной фактор роста фибробластов (*bFGF, FGF2*). Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что дифференциация культивируемых НСК и НПК в дофаминергические нейроны не является предпочтительной для этих типов клеток. В случае, если их трансплантация реципиентам производится без предварительной дифференциации, НСК и НПК способны пережить трансплантационную процедуру, мигрировать из сайта трансплантации и начать дифференцироваться уже *in vivo*, — однако при этом образуется очень немного дофаминергических нейронов ([110, 130; см. также [66]). Таким образом, представляется необходимой направленная дифференциация стволовых и пролиферирующих прогениторных клеток в дофаминергические нейроны *in vitro* еще до трансплантации — то есть на стадии, непосредственно следующей за экспансией клеточного материала. Теоретически такая возможность существует, поскольку уже несколько лет назад были отработаны протоколы дифференциации культивируемых *in vitro* чНСК/чНПК в дофаминергические нейроны [140]. Следует, однако, отметить, что эффективность этих протоколов остается сравнительно невысокой. При том, что они подтверждают принципиальную возможность реализации описанного выше подхода (и позволяют провести необходимые эксперименты на животных), количество дофаминергических нейронов — производных *in vitro* дифференцирования чНСК/чНПК — не позволяет пока надеяться на их практическое применение. Заметное влияние на эффективность протоколов дифференциации чНСК/чНПК оказывают такие факторы, как возраст донорской ткани, физиологические особенности анатомических структур головного мозга, являющихся источниками клеточного материала, и собственно длительность протоколов. Введение в питательные среды специфических факторов роста (например, фактора роста фибробластов 1 (*aFGF, FGF1*)) или химических стимуляторов (например, аскорбиновой кислоты) способно несколько повысить эффективность дифференциации чНСК/чНПК в дофаминергические нейроны (см., в частности, [25]). Однако, согласно существующим представлениям, культивируемые *in vitro* чНСК и чНПК способны дифференцировать в дофаминер-

гические нейроны лишь после относительно кратковременной культивации. Учитывая низкую пролиферативную активность этих типов клеток (относительно других типов стволовых клеток, включая ГСК, МСК и ЭСК) [110], получение требуемого значительного количества дофаминергических нейронов для трансплантации реципиентам представляется весьма проблематичным. В течение нескольких последних лет удалось отработать протокол, позволяющий культивировать чНСК *in vitro* в течение длительного времени без утери клетками потенциала дифференцирования в дофаминергические нейроны, — однако такие чНСК сами по себе являлись производными не нейтральных, а чЭСК [26, 56, 142]. Интересную, нестандартную возможность повысить изначально низкий пролиферативный потенциал чНПК представляет технология «обессмерчивания» клеток. Современные технологии генетической инженерии позволяют манипулировать геномом клеток разных типов (в том числе чНПК). Такие «обессмерченные» клетки приобретают способность активно пролиферировать в культуре в течение длительного времени ([38]; см. также [153]). К настоящему времени эффект «обессмерчивания» НПК был достигнут при помощи нескольких типов генетических вмешательств: среди них трансдукция чНПК генно-инженерными системами на основе ретровирусов, *T*-клеточный антиген (антиген *T*-клеточной линии дифференцирования) обезьяньего вируса SV40 и *myc*-онкогена птиц. Высокую эффективность доказала широко применяемая в эксперименте трансдукция НПК генно-инженерной системой на основе *v-myc* (механизм действия которой основан на действии теломеразной обратной транскриптазы человека) [131].

К настоящему времени созданы и охарактеризованы многочисленные линии НСК и НПК, выделенные из человеческих тканей (включая ткань эмбрионального/фетального переднего и среднего мозга). Модификация генома таких клеток при помощи онкогена *v-myc* оказалась способна эффективно стимулировать их пролиферацию *in vitro* [37, 55, 95, 117, 155]. Нельзя не отметить, что митогены продолжают являться необходимыми компонентами питательных сред при культивировании генетически модифицированных чНСК и чНПК *in vitro*. Тем не менее, «обессмерченные» клетки действительно способны пролиферировать в культуре в течение весьма длительного времени (в потенциале — почти бесконечно), сохраняя при этом потенциал дифференцирования в глиальные клетки и нейроны (включая дофаминергические) при удалении митогенов из питательной среды. Такой комбинированный подход способен обеспечить успех подхода, основанного на

экспансии чНСК/чНПК и их направленной дифференциации *in vitro* [79]. Показательны результаты работ, в ходе которых была доказана функциональность дофаминергических нейронов-производных обессмерченных чНСК [76, 86].

Нет никаких сомнений в том, что любой подход, основанный на генетической модификации человеческих клеток (в особенности — активно пролиферирующих клеток), связан не только с технологическими трудностями. Не меньшее значение имеют этические факторы и, особенно, обеспечение безопасности, — в том числе безопасности непосредственного реципиента генетически модифицированных клеток (в первую очередь, в отношении ее онкологических аспектов). И хотя генетически модифицированные клетки человеческого происхождения используют в экспериментальной клинической практике в течение уже многих лет и аспекты безопасности их использования отработаны достаточно полно (см. [34]), способные к активной пролиферации «обессмерченные» клетки, несомненно, требуют особого внимания. В некоторых случаях выгодным в этом отношении может быть использование управляемых генетических конструкций: модифицированные таким образом клетки могут модулировать экспрессию генов-мишеней в зависимости от наличия или отсутствия конкретных антибиотиков в питательной среде [58, 95, 132]. Вариантом аналогичного подхода является использование генетических конструкций, управляемых нестероидным антиэстрогеном 4-гидрокситамоксифеном: этот метод был использован в экспериментальной работе, в ходе которой исследовались свойства и клинический потенциал обессмерченных чНСК [141].

Улучшение протоколов *in vitro* дифференциации линий чНСК и чНПК в дофаминергические нейроны является еще одной задачей подходов, основанных на генетической модификации таких клеток. Принято считать, что использование технологии генетической инженерии для модуляции экспрессии ключевых генов, осуществляющих контроль дифференциации дофаминергических нейронов, может повысить эффективность существующих протоколов и/или сократить их продолжительность. Мишенями подобных воздействий, в частности, могут являться гены ядерного рецептора *Nurr1*, фактора роста фибробластов 8 (*Fgf8*), белка *Shh* и транскрипционного фактора *Pitx3* (см. обзор в [13, 75]; см. также [108]). Не меньший потенциал могут иметь несколько ключевых генов, осуществляющих контроль дифференциации дофаминергических нейронов, роль которых была идентифицирована в последние годы, — как, например, гены транскрипционных факторов *Ngn2*, *Lmx1a*

и *Lmx1b* [128, 138] и протоонкогена *Wnt5a* [113]. Несколько генов, идентифицированных при помощи крупномасштабных микрочиповых платформ (в том числе специализированных), являются «кандидатами» в отношении важности их функции в контроле дифференциации дофаминергических нейронов *in vivo* и *in vitro* [11, 24]. Однако следует отметить, что исходная гипотеза принимается сейчас с некоторой долей скептицизма: в настоящее время полагают, что единственный транскрипционный фактор вряд ли может играть определяющую роль в направлении дифференциации чНСК и чНПК в дофаминергические нейроны. С другой стороны, использование технологии генетической инженерии (в формате управляемых генетических конструкций) для имитации в культуре модифицированных клеток временного режима экспрессии нескольких ключевых генов может быть более полезным, — хотя, несомненно, значительно более сложным технически. Большой потенциал имеет использование сочетанного подхода, основанного на генетической модификации (с использованием ключевых генов, осуществляющих контроль дифференциации дофаминергических нейронов) линий чНСК и чНПК, обесмерченных при помощи онкогенов [77]. Как сообщается, несколько подобных линий уже используются в эксперименте, и работа в данном направлении продолжается [73, 75].

Интересной альтернативой применения НСК как субстрата заместительной терапии (то есть источника дофаминергических нейронов, получаемых в ходе дифференциации этих клеток) является применение их как субстрата восстановительной терапии. Данный подход основан на наличии у этих клеток выраженных нейропротективных свойств. Основным кандидатным фактором, обуславливающим подобные свойства НСК, является нейротрофический фактор глиальных клеток (*GDNF*). Значительный интерес представляет работа, в рамках которой нейропротективные свойства продемонстрировали обесмерченные мышинные [94] и человеческие [161] НСК. В последнем случае нейропротективные свойства клеток были дополнительно усилены генетической модификацией клеток в отношении повышения уровня экспрессии гена неуртурина, принадлежащего к тому же семейству, что и нейротрофический фактор глиальных клеток (*GDNF*) [161]. Результаты этой работы позволяют заключить, что чНСК способны проявлять нейротрофические свойства в отношении дофаминергических нейронов как *in vitro*, так и *in vivo*, уменьшая число погибших клеток этого типа. Вопрос о механизмах, лежащих в основе нейропротективного эффекта чНСК и чНПК, проявляемого *in vitro*, остается в на-

стоящее время открытым. Можно предположить, что они весьма сложны и, возможно, основываются на секреции комплекса трофических и транскрипционных факторов, стимулирующих дифференциацию эндогенных глиальных и нервных клеток и предотвращающих их гибель. Такое свойство чНСК может быть весьма полезным, например, в формате сочетанной трансплантации этого типа клеток с дофаминергическими нейронами другого происхождения (например, производными чЭСК). С другой стороны, чНСК и чНПК могут одновременно пролиферировать, играя некоторую роль в восстановлении популяции глиальных и нервных клеток. Соответственно, как первый, так и второй из этих потенциальных механизмов может быть дополнительно усилен генетической модификацией клеток согласно принципам, описанным выше (то есть за счет обесмерчивания линий клеток и модуляции в них экспрессии конкретных генов). Показательно, что именно эта гипотеза использована для объяснения эффекта, наблюдавшегося после введения модельным животным чНСК, обесмерченных с использованием генетической конструкции *c-mycERTAM* [100]. В эксперименте наблюдалось снижение выраженности моторной симптоматики у модельных животных и повышение уровня экспрессии тирозингидроксилазы в сайте трансплантации, причем без появления вновь образованных дофаминергических нейронов. Авторы данной работы установили, что обесмерченные НСК экспрессируют гены, кодирующие широкий спектр нейротрофических факторов, включая нейротрофический фактор головного мозга (*BDNF*), нейротрофический фактор глиальных клеток (*GDNF*), фактор роста эндотелия сосудов (*VEGFA*; максимальный уровень экспрессии), эпидермальный фактор роста (*EGF*), фактор роста фибробластов 2 (*FGF2/bFGF*), инсулиноподобный фактор роста (*IGF*) и трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (*TGF\beta 1*), но не фактор роста нервов (*NGF*) [100]. Принципиально сходные результаты были получены и в независимой работе S. Haas и соавт. [50].

Всем описанным выше подходам противопоставляется, вероятно, наиболее привлекательный подход, основанный на задействовании собственных НСК головного мозга пациентов (так называемый «рекрутинг»). В случае, если использование подобной стратегии окажется возможным, удастся избежать проблем, связанных с безопасностью клеточной терапии; не играют здесь роли и этические факторы, значительно осложняющие внедрение в практику подходов, основанных на применении стволовых клеток аллогенного происхождения.

На настоящий момент в головном мозгу взрослых млекопитающих (в том числе человека) обнаружены две зоны активного нейрогенеза: субвентрикулярная зона (СВЗ) латеральных желудочков мозга и субгранулярный слой зубчатой извилины гиппокампа (*gyrus dentatus*). Именно эти зоны мозга, в которых локализуется НСК, являются так называемыми «нишами нейрогенеза» (см. обзоры [8, 9, 148]). В течение нескольких последних лет появились работы, в которых утверждается, что нейрогенез у взрослых млекопитающих возможен и в ряде других зон. Наиболее интересной из них стала опубликованная в 2003 г. работа Ming Zhao (Каролинский институт, Стокгольм, Швеция) и соавт.: в ней было описано существование нейрогенеза в черной субстанции (*substantia nigra*) головного мозга взрослых мышей, — хотя и на уровне, на несколько порядков меньшем, чем в СВЗ и субгранулярном слое *gyrus dentatus* [163]. Авторами данной работы также сообщалось, что проекция вновь образованных нейронов черной субстанции головного мозга достигает полосатого ядра (*corpus striatum*), что обеспечивает интеграцию этих нейронов в существующую систему синаптических контактов. Также отмечалось, что появление вновь образованных дофаминергических нейронов *substantia nigra* дополнительно стимулировалось воздействием токсина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) (см. [1]). Теоретически, наличие в черной субстанции нейрогенеза действительно открывает огромные возможности для замедления прогрессии или даже обращения вспять клинического течения БП (с использованием подходов, основанных на комплексной стимуляции нейрогенеза специфическими и неспецифическими факторами; см. ниже). Таким образом, не вызывает удивления то, что данная работа привлекла огромное внимание научного и клинического сообщества и послужила основой для рассуждений о перспективах терапии БП, основанной на «рекрутинге» [93]. Однако, к сожалению, эта информация не подтвердилась: в более поздних работах было доказано, что открытие Zhao и соавт. основано на неверной интерпретации данных микроскопии [39]; никаких свидетельств нейрогенеза не было обнаружено в черной субстанции головного мозга как интактных, так и подвергнувшихся воздействию токсина животных [28].

Аналогично, в настоящее время подвергаются сомнению и работы, доказывающие наличие процессов нейрогенеза в других структурах головного мозга (включая кору головного мозга) взрослых животных и человека. Иногда оговаривается, что, за исключением СВЗ и субгранулярного слоя *gyrus dentatus*, нейрогенез в структурах головного мозга не

происходит «в сколько-нибудь значимом масштабе». Соответственно, небольшое число вновь образованных клеток в любом случае неспособно сколько-нибудь значимо повлиять на функции головного мозга.

Однако в настоящее время со всей достоверностью установлено, что такие параметры, как пролиферация, миграция, дисперсия и дифференциация вновь образованных в головном мозгу взрослых животных и человека клеток нейронального ряда могут быть модулированы широким спектром факторов. При этом факторы могут быть как неспецифическими, так и специфическими, а их воздействие может быть как стимулирующим, так и ингибирующим (таблица). Примерами неспецифических факторов, стимулирующих нейрогенез, являются обучение, голодание, электросудорожная терапия, физические упражнения и так называемое «обогащенное окружение» (см. [72]). Примерами же стимулирующих специфических факторов являются эпидермальный фактор роста (*EGF*), фактор роста фибробластов 2 (также известен как основной фактор роста фибробластов; *FGF2*, *bFGF*), нейротрофический фактор головного мозга (*BDNF*), трансформирующий фактор роста  $\alpha$  (*TGF\alpha*) и другие. Патологические факторы (ишемия, хронический стресс) оказывают, преимущественно, ингибирующее воздействие на нейрогенез. Принимая во внимание разнообразие факторов, способных значимо влиять на параметры нейрогенеза, и их потенциал, представляет интерес теоретическая (*sic!*) возможность использовать комбинации таких факторов для того, чтобы замедлить развитие нейродегенеративных заболеваний (включая БП) или даже снизить выраженность симптомов заболевания. Важнейшее значение в этом отношении имеет доказанная принципиальная возможность дифференцирования чНПК *in vitro* в функциональные (то есть синтезирующие и секретирующие дофамин) дофаминергические нейроны [112]. Совершенно ясно, что исследования в данном перспективном направлении должны быть продолжены: при этом их важнейшей целью должно являться создание протокола, способного запустить и направлять дифференциацию эндогенных НСК и НПК в дофаминергические нейроны *in vivo*. Такие протоколы могут быть основаны на комбинированном воздействии специфических и неспецифических стимулирующих НСК и НПК факторов, вводимых системно и/или местно. Если в будущем их удастся отработать, это будет иметь огромное значение для терапии БП. Однако считаю необходимым еще раз подчеркнуть, что в настоящий момент возможность создания основанного на этом принципе подхода является исключительно теоретической.

## Нейрогенез взрослых

Стимулируется	Подавляется
<i>Специфические факторы</i>	
Эпидермальный фактор роста ( <i>EGF</i> ) Фактор роста фибробластов 2 ( <i>FGF2, bFGF</i> ) Трансформирующий фактор роста ( <i>TGF</i> ) Нейротрофический фактор головного мозга ( <i>BDNF</i> ) Нейротрофический фактор глиальных клеток ( <i>GDNF</i> ) Цилиарный нейротрофический фактор ( <i>GDNF</i> ) Остеоиндуктивный фактор 7 ( <i>BMP7, OP-1</i> ) Белки сигнальной системы <i>WNT</i> Белок <i>SHH</i> Белок Ноггин Полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза ( <i>PACAP</i> ) Антидепрессанты (ролипрам, флуоксетин, галоперидол) Дофамин, серотонин и серотонинергические препараты ( <i>d</i> -фенфлюрамин*) Гормоны (эстрадиол**, тестостерон, пролактин) Литий	Алкоголь Гормоны (кортизол, дегидроэпиандростерон, адреналин) Опиаты (морфин, героин) и психостимулянты Оксид азота ( <i>NO</i> )
<i>Неспецифические факторы</i>	
«Обогащенное окружение» Физическая активность Обучение Эпилепсия Голодание Электросудорожная терапия	Фокальная ишемия головного мозга Хронический стресс Депрессия Старение Беременность Радиация

\* Фенфлюрамин, ранее использовавшийся в качестве антидепрессанта, а затем аноректика (препарата, подавляющего аппетит), в настоящее время запрещен к применению в клинической практике и используется лишь в научных исследованиях, проводимых на животных

\*\* Существуют сведения, что высокие дозы эстрадиола сначала стимулируют, а затем угнетают нейрогенез

Подводя итог сведений, рассмотренных в данном разделе, можно сделать вывод о том, что в настоящий момент чНСК и чНПК более ценны как модель, используемая для изучения процессов дифференцирования глиальных и нервных клеток, механизмов их гибели под воздействием патологических факторов, стабильности фенотипа и т. д. Значительно меньшую пока ценность чНСК и чНПК представляют в качестве субстрата заместительной клеточной терапии. Альтернативой непосредственному использованию чНСК и чНПК для получения функциональных дофаминергических нейронов может быть их применение для стимуляции дифференцирования в этот тип нейронов иных типов стволовых клеток, обладающих более высокой пролиферативной ак-

тивностью (прежде всего, чЭСК). Большое практическое значение могут иметь и нейропротективные свойства чНСК и чНПК, которые также могут быть использованы для улучшения выживаемости дофаминергических нейронов в культуре (при совместном культивировании — ко-культивировании) и в сайте трансплантации (при сочетанной трансплантации — ко-трансплантации) [126].

### Стволовые клетки костного мозга

Костный мозг служит важнейшей нишей соматических стволовых клеток (ССК) организма. Наиболее значимыми классами стволовых клеток костного мозга (СККМ) являются гемопоэтические (кроветворные)

стволовые клетки (ГСК) и мезенхимные (стромальные) стволовые клетки (МСК) костного мозга. Кроме того, в течение последних лет было идентифицировано несколько клеточных популяций с особыми свойствами, сходными с биологическими свойствами стволовых клеток. Такие клеточные популяции в настоящее время расцениваются как «кандидатные» типы СККМ: примерами таких клеток являются «повторно делящиеся» стволовые клетки (*RS*-клетки); мультипотентные взрослые клетки-предшественники (*MAP*-клетки); выделенные из костного мозга индуцибельные мультилинейные клетки (*MIAMI*-клетки) и очень маленькие эмбриоидоподобные клетки (*VSEL*-клетки), см. ниже.

Совокупность ГСК, находящихся в большом количестве в костном мозге, представляет собой самовозобновляющуюся популяцию стволовых клеток, способных чрезвычайно активно пролиферировать и дифференцировать в клетки полного спектра типов клеток крови. Хотя исторически ГСК представляют собой старейший идентифицированный тип стволовых клеток и являются наиболее изученным их типом, наше понимание фундаментальных механизмов биологии ГСК и гемопоэтических прогениторных клеток все же далеко от полного. Тем не менее, способность ГСК взрослых доноров полностью восстанавливать гемопоэз широко используется в клинике уже свыше 50 лет (Thomas E. D. et al., 1957 [149]). При этом критерии возможности трансплантации костного мозга и показания к применению такого метода терапии эволюционировали в течение десятилетий: сначала к использованию трансплантационного материала от неродственных доноров (см. обзоры [150, 151]), затем к трансплантации по показаниям иным, чем гематологические заболевания [15, 41]. В настоящее время в клинической практике с высокой эффективностью применяют аутологичные и аллогенные трансплантации цельного костного мозга и его фракций, выделение которых может быть основано на современных методах: примером такого подхода является выделение ГСК из периферической крови после мобилизации костного мозга при помощи направленного фармакологического воздействия. Показаниями к аутологичной и аллогенной трансплантации цельного костного мозга и СККМ являются, в частности, лейкозы (лейкемии), лимфомы, патология плазматических клеток крови, солидные опухоли, приобретенная патология костного мозга, некоторые наследственные и аутоиммунные заболевания.

Показательно, что в течение десятилетий после начала применения ГСК в клинической практике появляются сведения о том, что пластичность их может быть более значительной, чем считалось изначально, и

что ГСК взрослых могут дифференцировать не только в клетки крови, но и в другие типы клеток, включая гепатоциты, эпителиоциты, кардиомиоциты и клетки скелетных мышц: при этом смену направления дифференцирования от основного («дефолтного») стали называть «трансдифференцированием». Большой интерес вызвали работы, сообщающие о возможности дифференциации ГСК/СККМ в нейральные клетки [21, 98, 99]. Действительно, СККМ взрослых являются (в отличие от, например, чНСК и чЭСК) легко доступным ресурсом: их можно получить в ходе процедур, являющихся рутинными для специализированных гематологических клиник. После экспансии в ходе культивирования *in vitro* и направленной дифференциации в функциональные дофаминергические нейроны производные ГСК могут быть использованы для трансплантации. Одной из сильнейших сторон такого подхода является аутологичная природа клеток-производных ГСК. Этот фактор позволяет не только избежать этических трудностей, связанных с применением чНСК и чЭСК, но и полностью избавиться от необходимости проводить агрессивную иммуносупрессивную терапию, призванную предотвратить отторжение аллогенного клеточного материала [92, 127]. Необходимо еще раз отметить, что важность этого фактора связана не только с весьма высокой стоимостью иммуносупрессорной терапии (курс которой должен иметь большую продолжительность), но и с возможными осложнениями последней (этот вопрос будет также подробно рассмотрен в III части обзора). Следует отметить, что проведение пункции костного мозга связано с определенным количеством осложнений (например, развитие хронической боли высокой интенсивности в сайте пункции), а мобилизация СККМ в периферический кровоток при помощи фармакологических воздействий (например, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора — Г-КСФ; нейпоген) является весьма дорогостоящей процедурой. Тем не менее, преимущества стратегии, основанной на использовании именно аутологичных стволовых клеток, очевидны.

К сожалению, проводимые в течение последнего десятилетия эксперименты не подтвердили гипотезу о возможности получения нервных клеток из ГСК: судя по полученным результатам, если трансдифференцирование ГСК в нервные клетки и имеет место, она является чрезвычайно редким событием (см. [22, 49, 157]). Нельзя отрицать, что производные ГСК способны в определенных условиях дифференцировать в клетки, экспрессирующие некоторые маркеры примитивных, незрелых нейральных клеток, — однако во всех случаях параметры этих клеток соответствовали микроглии [154, 156, 157]. Заинтересованным чита-

телям рекомендуем работу L. Roybon и соавт. [129], в которой подробно рассматривается ход экспериментов по трансдифференцированию ГСК в нервные клетки. В этой же работе высказывается оригинальная гипотеза о том, что определенные маркеры глиальных и нервных клеток могут быть не вполне специфичными, и экспрессироваться в том числе и стволовыми клетками (эта гипотеза подтверждается и собственными данными автора).

Важнейшее значение имеют появившиеся в течение нескольких последних лет данные о том, что МСК, в том числе МСК костного мозга, обладают значительно большей пластичностью, чем ГСК. В то же время, пролиферативный потенциал МСК значительно уступает ГСК; это обстоятельство позволяет даже высказывать предположение о том, что МСК отнюдь не являются «истинными» стволовыми клетками (см. [61]). В отличие от ГСК, МСК являются относительно немногочисленной популяцией клеток и составляют лишь 0,01–0,001 % от общего объема клеток костного мозга. Считается, что основной биологической функцией МСК костного мозга является создание микроокружения для нормального протекания гемопоэза, обеспечиваемого активно пролиферирующими ГСК костного мозга. Открытые в 60-х гг. XX в. отечественным гематологом Александром Фриденштейном и ученым Иосифом Чертковым [2], эти клетки оказались способны дифференцировать в многочисленные типы клеток мезенхимального происхождения, включая клетки костной, хрящевой, мышечной, сухожильной и жировой ткани ([118, 121]; см. также обзоры [16, 119]). Однако еще более важным является способность МСК дифференцировать в клетки других линий, включая нейрональные клетки [160]. Вслед за первой работой, в которой использовались МСК крыс, сходные свойства были продемонстрированы для МСК человека: эти клетки были успешно дифференцированы *in vitro* в клетки, обладающие свойствами глиальных клеток и нейронов [134]. Эти многообещающие данные получили подтверждение в ходе последующих работ, проводимых с МСК человека и лабораторных животных (включая приматов): МСК оказались способны дифференцировать *in vitro* в клетки, проявляющие свойства, характерные для глиальных клеток (астроцитов и олигодендроцитов) и нейронов ([31, 59, 65, 80, 105, 125, 159]; см. также обзор [53]). Следует особо отметить, что в ряде случаев нейральная дифференциация МСК стимулировалась при помощи технологии генной инженерии (с модификацией генома МСК) [88, 115] или в результате воздействия таких эпигенетических факторов, как метилирование ДНК и деацетилиро-

вание гистонов [4]. Большой интерес вызывают результаты работы, в ходе которой чМСК были дифференцированы в клетки, проявляющие свойства НСК. Такие клетки были названы «человеческими НСК-подобными клетками-производными клеток костного мозга» [52]. Следует, однако, отметить, что данное направление работы до сих пор не получило дальнейшего развития.

При трансплантации в анатомические структуры головного мозга лабораторных животных недифференцированные [104] и предварительно дифференцированные *in vitro* [32] МСК могут пережить трансплантационную процедуру, эффективно дифференцировать *in situ* в клетки, экспрессирующие определенные маркеры нейральных клеток, мигрировать и интегрироваться в ткань головного мозга. Существует крайнее мнение о том, что для МСК основным («дефолтным») путем *in vitro* является дифференцирование в нейрональные клетки [20]: интересно, что многие исследователи полагают, что подобным свойством обладают ЭСК. В совокупности, данные процитированных выше работ свидетельствуют о том, что МСК обладают потенциалом, который теоретически может быть использован в формате клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний (см. обзор [68]). При этом терапевтическое воздействие МСК может быть как прямым (дифференцирование в функциональные нейроны, интегрирующиеся в систему синаптических контактов), либо непрямым (дифференцирование в глиальные клетки, осуществляющие трофическую поддержку), см. весьма полный обзор [89]; вероятно, механизм терапевтического воздействия МСК может быть и комбинированным. Следует с удовлетворением отметить, что в ряде работ была использована весьма консервативная и осторожная тактика для установления со всей достоверностью, что нейрональный фенотип производных МСК непосредственно отражает приобретенную природу этих клеток (то есть их фактическую дифференциацию в глиальные клетки или нейроны). Комплексный анализ, основанный на применении разных техник, позволил заключить, что МСК действительно способны дифференцировать в функциональные глиальные клетки или нейроны (см., в частности, [48, 152]), а не приобретать часть их свойств временно (транзиторно), как вариант — в результате слияния с уже существующими глиальными клетками или нейронами или даже в результате контаминации культуры клетками, имеющими другое происхождение [139]. В то же время, необходимо признать, что биологические механизмы, лежащие в основе нейрональной дифференциации МСК, до сих пор, очевидно, расшифрованы далеко не полностью.

Отдельная группа чрезвычайно важных исследований была направлена на оценку потенциала МСК в терапии БП (с использованием модельных животных). Эти работы заложили прочную основу дальнейшим усилиям по разработке подходов к практическому использованию МСК (см. обзоры [18, 89]). В части работ генетически модифицированные МСК крыс и человека (кМСК и чМСК) продемонстрировали возможность синтезировать и секретировать дофамин [135, 136]. При этом трансплантация генетически модифицированных кМСК крысам-моделям БП была связана с транзиторным улучшением моторных функций [135]. В другой важной работе культивируемые *in vitro* МСК мышей (мМСК) были помечены 5-бром-2-дезоксисуридином (БДУ) — широко распространенным маркером пролиферативной активности клеток. После введения клеток модельным животным (мышь, подвергнутые токсическому действию *N*-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП)) в область *striatum* отмечалось значимое снижение выраженности характерной моторной симптоматики [91]. Однако было отмечено, что, согласно данным иммуногистохимического анализа, число переживших трансплантационную процедуру, мигрировавших в область, пораженную токсическим действием МФТП, и приобретших нейрональный фенотип меченых БДУ клеток было относительно небольшим. Соответственно, достигнутое клиническое улучшение было связано, скорее, не с восстановлением популяции дофаминергических нейронов за счет производных МСК, а с нейротрофическими эффектами МСК. Критично, что в ходе иммуногистохимического анализа была идентифицирована группа клеток, одновременно экспрессирующих БДУ и тирозингидроксилазу, ключевой фермент биосинтеза дофамина. Это позволило заключить, что МСК действительно способны дифференцировать в дофаминергические нейроны, и хотя количество таких клеток было невелико, само их наличие являлось доказательством принципиальной возможности использования МСК в формате заместительной клеточной терапии БП.

Дальнейший прогресс был достигнут несколькими независимыми исследовательскими группами в ходе работ, основанных на использовании стимулирующих дифференцирование в дофаминергические нейроны воздействий на МСК, имеющих как генетический, так и эпигенетический характер [88, 111]. Отработанные протоколы позволяли получить из МСК клетки, обладающие комплексом свойств дофаминергических нейронов, то есть морфологически сходные с нейронами, экспрессирующие специфические генетические и белковые маркеры дофаминергических нейронов и,

наконец, синтезирующие и секретизирующие дофамин [67]. Огромное значение имеют результаты полномасштабного исследования, в ходе которого МСК мышей были дифференцированы *in vitro* в клетки, экспрессирующие тирозингидроксилазу, после чего была осуществлена трансплантация этих клеток в *corpus striatum* модельных мышей (подвергнувшихся токсическому действию 6-гидроксидофамина) [107]. На этапе после трансплантации у животных-реципиентов трансплантаций было отмечено значимое снижение выраженности моторной симптоматики, что стало прямым доказательством клинического потенциала подхода, основанного на применении производных МСК как субстрата заместительной клеточной терапии БП. Было отмечено, что некоторые экспрессирующие тирозингидроксилазу клетки, являющиеся производными МСК, мигрировали к *substantia nigra*. В связи с этим следует отметить, что гипотеза о том, что донорские МСК лучше выживают в сайте, подвергнутом токсическому действию 6-гидроксидофамина, чем в интактном, высказывалась и ранее. Отмечалось также, что такие клетки способны мигрировать на пораженную действием 6-гидроксидофамина половину головного мозга [51]. В позднейшей работе аналогичный эффект был достигнут при трансплантации модельным животным (крысам) МСК человека [87].

Нельзя не указать на впечатляющую осторожность, с которой группа Daniel Offen (Израиль) описывает природу клеток, являющихся продуктами направленной *in vitro* дифференциации МСК. Ни в публикуемых группой результатах работ, ни в докладах членами этой исследовательской группы не делается заключений о том, что производные МСК являются дофаминергическими нейронами. Вместо этого авторы используют осторожные формулировки: сообщается, что в результате *in vitro* дифференциации МСК их производные приобретают комплекс свойств, делающих их «сходными с дофаминергическими нейронами», — в том числе способность синтезировать и секретировать дофамин [17, 51, 107].

В заключение данного раздела следует еще раз отметить, что МСК представляют собой доступную популяцию мультипотентных соматических клеток, которые могут быть дифференцированы *in vitro* в клетки многих нейральных/нейрональных типов, включая клетки, сходные с функциональными дофаминергическими нейронами. Трансплантация аутологичных клеток-производных МСК может сыграть роль в замедлении темпов развития заболевания и в снижении выраженности моторной симптоматики, характерной для БП. Механизм действия производных МСК может при этом быть основан не только на восстанов-

лении популяции дофаминергических нейронов, но и на нейротрофическом действии производных МСК, проявляемом в отношении существующих дофаминергических нейронов. Применение аутологичных МСК взрослых не связано с этическими (и регуляторными) затруднениями, характерными для любых работ с клетками эмбрионального и фетального происхождения (включая стволовые). Критичным в настоящее время обстоятельством является необходимость подтверждения в ходе независимых исследований успеха, достигнутого в применении в качестве субстрата трансплантации именно МСК человека [87]. Лишь после тщательного изучения всех аспектов трансплантации приобретенных свойства дофаминергических нейронов производных МСК человека модельным животным можно рассчитывать на перенос отработанной во многих экспериментах технологии в клинику.

Как уже отмечалось выше, костный мозг служит нишей и нескольких «кандидатных» популяций клеток, обладающих свойствами стволовых. Не вызывает сомнений, что гетерогенность стволовых клеток костного мозга в течение долгого времени недооценивалась. В настоящее время известны следующие «кандидатные» типы СККМ: «повторно делящиеся» стволовые клетки (*RS*-клетки; [27]); мультипотентные взрослые клетки-предшественники (*MAP*-клетки; [63, 64, 123]); выделенные из костного мозга индуцибельные мультилинейные клетки (*MIAMI*-клетки; [33]) и очень маленькие эмбрионидоподобные клетки (*VSEL*-клетки; [83]). Все эти типы клеток были выделены из костного мозга взрослых доноров и продемонстрировали свойства, отличные от характерных свойств основных популяций СККМ, то есть МСК и ГСК. Например, при культивировании *in vitro* *MAP*-клетки и *MIAMI*-клетки способны к активной пролиферации без снижения потенциала к дифференциации, что делает эти типы клеток потенциально даже более привлекательными в отношении применения в формате клеточной терапии, чем МСК. Весьма нетривиальной является гипотеза о том, что именно «кандидатные» типы СККМ (а не МСК и ГСК) могут быть ответственны за высокую пластичность СККМ и СК соматических тканей в целом (см. [64, 84]). Действительно, «кандидатные» типы СККМ способны дифференцировать *in vitro* в клетки разных типов; и хотя исследования в данном направлении ведутся сравнительно недолго, обращает на себя внимание появление нескольких интересных работ, в ходе которых был исследован нейрогенный потенциал таких клеток, включая *MAP*-клетки, *MIAMI*-клетки и *VSEL*-клетки [33, 62, 71, 83]. Более того, в одной из работ сообщается о возможности направленной

дифференциации *MIAMI*-клеток в клетки со свойствами дофаминергических нейронов [147]. Следует заключить, что продолжение исследований в этом перспективном направлении может иметь большое значение. Важной их частью должно стать подтверждение достигнутых в упомянутых работах результатов. Показательно, что, по крайней мере, в одном случае авторы обращают особое внимание на необходимость использования консервативных критериев оценки эффективности дифференциации «кандидатных» типов СККМ в клетки нейронального ряда [122].

### Соматические стволовые клетки из прочих источников

В течение нескольких последних лет в дополнение к СККМ и НСК было идентифицировано несколько новых популяций клеток со свойствами соматических стволовых клеток (ССК). Чрезвычайно интересным является то обстоятельство, что клетки с такими свойствами были выделены не только из костного мозга (см. выше), но и из широкого спектра тканей взрослых, включая жировую ткань, ткань скелетных мышц, хрящей, сухожилий, пульпы зуба, периодонтальную связку, синовиальную мембрану, легкие и др. (о первых результатах в этой области сообщается в [30, 133, 137, 164]). В большинстве случаев комплексное изучение свойств ССК тканей позволило заключить, что они, в целом, совпадают со свойствами МСК костного мозга (в первую очередь, по морфологии и профилю экспрессии маркерных антигенов). В результате этих исследований была сформулирована концепция того, что популяции резидентных МСК существуют практически во всех органах и тканях взрослых [29]. В течение последующих лет популяции МСК и мультипотентных взрослых клеток-предшественников (*MAP*-клеток) были обнаружены в стенках крупных кровеносных сосудов (аорты и полые вены), ткани головного мозга, почек, печени, скелетных мышц, поджелудочной железы и селезенки взрослых, тимуса (вилочковой железы) детей и подростков. Наконец, МСК были обнаружены одновременно несколькими исследовательскими группами в менструальной крови, являющейся, разумеется, весьма доступным субстратом, применение которого не может вызвать значимых этических осложнений [54, 116]. Важным фактором являются определенные различия в пластичности популяций МСК, полученных из разных источников, — что, вероятно, отражает региональные особенности конкретных ниш этих клеток. Была высказана интересная гипотеза о том, что различия в пластичности популяций МСК могут быть обуслов-

лены различиями в клеточном микроокружении собственно стволовых клеток [40].

Хотя костный мозг, несомненно, остается важнейшей «нишей» стволовых клеток в организме взрослых, нельзя не отметить, что в отношении возможного практического применения этот источник (в первую очередь, МСК) не идеален. Аспирация костного мозга является процедурой, которая широко применяется в клинике по многим показаниям (диагностическим и терапевтическим), но ее проведение связано с определенным уровнем смертности и риском развития значимых осложнений (например, риск развития хронического болевого синдрома в области пункции достигает 39 %). Следовательно, наличие альтернативных костному мозгу источников МСК является весьма важным в тех случаях, когда донор отказывается от пункции костного мозга или когда красный костный мозг истощен (например, у престарелых или лиц с определенной патологией (кахецией разного генеза и пр.)). Потенциально большое значение может иметь отработка технологии выделения популяций стволовых клеток из периферической крови (циркулирующих стволовых клеток), — причем как собственных, так и мобилизованных из костного мозга в результате воздействия определенных фармацевтических препаратов (цитостатиков и рекомбинантных ростовых факторов), применяемых по избранной схеме. Считается, что, помимо стволовых клеток, которые могут быть эффективно мобилизованы в периферический кровоток из костного мозга в результате специфических (введение рекомбинантных ростовых факторов) и неспецифических (гипоксия, острый коронарный синдром, тяжелые травмы) воздействий, периферическая кровь постоянно содержит и собственные (циркулирующие) стволовые клетки, включая клетки со свойствами МСК и ГСК, так же как и прогениторные клетки разных типов. В течение некоторого времени большой интерес вызывала так называемая «сторонняя популяция» мононуклеарных клеток периферической крови (названная так по особенностям окраски этого типа клеток красителем *Hoechst 33342*), [43]; см. также [120], обладающая свойствами стволовых клеток. Позже, однако, критическая переоценка полученных данных позволила заключить, что «сторонняя популяция» мононуклеарных клеток периферической крови является не индивидуальной клеточной популяцией, а соответствует транзитному состоянию уже известных типов стволовых клеток. В любом случае, чМСК, полученные из источника вне костного мозга, представляют собой перспективный субстрат клеточной терапии (восстановительной и/или заместительной). Критичным для

подтверждения потенциала этих клеток в отношении возможности разработки подходов к их использованию в терапии БП является экспериментальное подтверждение возможности их дифференцирования в глиальные клетки и нейроны [3, 10, 36, 82].

В других случаях особенности свойств обнаруженных в отдельных тканях популяций позволили отнести последние к «собственным стволовым клеткам органов и тканей»: к таким типам стволовых клеток относят эпидермальные стволовые клетки кожи и волосяных фолликулов, стволовые клетки кишечника, поджелудочной железы, эпителия почечных канальцев, эндометрия, собственные стволовые клетки хрящевой ткани, «выделенные из скелетных мышц стволовые клетки» и некоторые иные их типы [19, 60, 96, 103]. В ряде случаев уточнение природы конкретных популяций стволовых клеток является весьма затруднительным. Аналогично рассмотренному выше случаю с МСК, огромное значение имеет подтверждение возможности дифференцирования этих клеток в клетки нейронального ряда. Показательно, что к настоящему времени наличие нейrogenного потенциала подтверждено для нескольких популяций собственных стволовых и прогениторных клеток органов и тканей, включая популяции клеток, выделенных из скелетных мышц [14, 114] и суставных хрящей [90].

Наконец, в течение нескольких последних лет важнейшим достижением биологии стало получение популяций идуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК) из клеток взрослых, включая фибробласты мыши [144] и человека [143]. В результате генетической модификации при помощи конструкций, содержащих контролирующие плюрипотентность клеток гены *Oct3/4 (Pou5f1)*, *Sox2*, *c-Myc* и *Klf4* (см. анализ генетических особенностей стволовых клеток в [12, 145, 146]), иПСК приобрели комплекс свойств, совпадающих со свойствами ЭСК в отношении морфологии, пролиферативной активности, спектра антигенов, экспрессированных на внешней клеточной мембране, профиля экспрессии эпигенетического статуса маркерных генов, а также теломеразной активности. Сходного результата удалось добиться при использовании генетических конструкций, несущих несколько иной спектр факторов, контролирующих плюрипотентность клеток (гены *Oct3/4 (Pou5f1)*, *Sox2*, *Nanog* и *Lin28*) [162]. Позже те же авторы (J. A. Thomson, J. Yu) сообщили, что даже двух генов (*Oct3/4* и *Sox2*) достаточно для репрограммирования соматических клеток (патентная заявка США № US20080233610). В другом случае сообщалось, что репрограммирование соматических клеток возможно с использованием трех генов, включая *Oct3/4*,

*Sox2* и *Klf4* [106] либо *Oct3/4*, *Klf4* и *c-Myc* (европейский патент № EP1970446, S. Yamanaka).

Эти выдающиеся результаты могут иметь решающее значение для создания пригодных к практическому применению протоколов клеточной терапии многих тяжелых заболеваний. Разумеется, до их внедрения в клиническую практику необходимо добиться решения многих технологических проблем, важнейшие из которых связаны с потенциальными рисками трансплантации генетически модифицированных клеток (особенно модифицированных с использованием вирусных конструкций (ретровирусных или лентивирусных), в том числе несущих протоонкогены). Весьма многообещающей с этой точки зрения является новейшая работа, в которой сообщается, что иПСК мыши удалось получить без использования вирусных конструкций, за счет многократной трансфекции эмбриональных фибробластов мыши плазмидами, несущими гены *Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4* и *c-Myc* [109]. В любом случае, возможность получения из доступного взрослого аутологичного донорского материала клеток с уровнем пластичности, равным ЭСК, является без преувеличения уникальной. Подтвержденная возможность дифференцирования иПСК в глиальные и нейрональные клетки позволяет высоко оценить перспективы применения этих клеток в изучении биологии нейродегенеративных заболеваний (включая БП) и в качестве собственно субстрата клеточной терапии этих заболеваний (см. [23]). В частности, в позднейшей экспериментальной работе было успешно показано, что иПСК могут быть эффективно дифференцированы *in vitro* в НПК, которые после трансплантации в структуры головного мозга лабораторных животных способны мигрировать, дифференцировать в глиальные и нейрональные клетки (включая серотонинергические и дофаминергические), обладающие спектром морфологических и электрофизиологических свойств, характерных для зрелых клеток [158]. Наиболее важным было сообщение о том, что производные иПСК продемонстрировали возможность функционально интегрироваться в структуры головного мозга модельных животных, что привело к значимому улучшению их моторных функций [158]. Эксперименты, призванные подтвердить эти данные, способны иметь решающее значение.

В заключение данной части обзора необходимо сделать вывод о том, что как НСК и НПК, так и прочие типы соматических стволовых клеток (обнаруженных в костном мозге и некоторых тканях и органах взрослых) и, наконец, иПСК обладают потенциалом в отношении применения их в интересах клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний, включая БП. В то же время, несомненно фундаменталь-

ные различия в биологических свойствах этих типов клеток, и немаловажные отличия в отношении прочих параметров (таких как доступность конкретных типов клеток). Проведенный выше сравнительный анализ позволяет предположить, что лишь немногие из них окажутся полезными в качестве фактического субстрата клеточной терапии (заместительной или восстановительной). В остальных же случаях индивидуальные типы стволовых клеток будут, несомненно, полезны в качестве моделей, позволяющих изучать тонкие механизмы, лежащие в основе дифференцирования в глиальные и нервные клетки (нейроны) и воздействия на такие клетки факторов разнообразной природы (в том числе фармакологических).

## Литература

1. Анисимов С. В. Клеточная терапия болезни Паркинсона: I. Трансплантация эмбриональной и взрослой ткани // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 4. С. 575–592.
2. Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я. Родоначальная кроветворная клетка и ее дифференцировка // Успехи соврем. биол. 1966. Т. 62. Вып. 1. С. 97–114.
3. Alessandri G., Pagano S., Bez A. et al. Isolation and culture of human muscle-derived stem cells able to differentiate into myogenic and neurogenic cell lineages // Lancet. 2004. Vol. 364 (9448). P. 1872–1883.
4. Alexanian A. R. Epigenetic modifiers promote efficient generation of neural-like cells from bone marrow-derived mesenchymal cells grown in neural environment // J. Cell Biochem. 2007. Vol. 100 (2). P. 362–371.
5. Altman J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? // Science. 1962. Vol. 135. P. 1127–1128.
6. Altman J., Das G. D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats // J. comp. Neurol. 1965. Vol. 124 (3). P. 319–335.
7. Altman J., Das G. D. Postnatal origin of microneurons in the rat brain // Nature. 1965. Vol. 207 (5000). P. 953–956.
8. Alvarez-Buylla A., Garcia-Verdugo J. M. Neurogenesis in adult subventricular zone // J. Neurosci. 2002. Vol. 22 (3). P. 629–634.
9. Alvarez-Buylla A., Lim D. A. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain // Neuron. 2004. Vol. 41 (5). P. 683–686.
10. Anghileri E., Marconi S., Pignatelli A. et al. Neuronal differentiation potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells // Stem Cells Dev. 2008. Vol. 17 (5). P. 909–916.
11. Anisimov S. V., Christophersen N. S., Correia A. S. et al. «NeuroStem Chip»: a novel highly specialized tool to study neural differentiation pathways in human stem cells // BMC Genomics. 2007. Vol. 8. P. 46.
12. Anisimov S. V., Tarasov K. V., Tweedie D. et al. SAGE identification of gene transcripts with profiles unique to pluripotent mouse R1 embryonic stem cells // Genomics. 2002. Vol. 79 (2). P. 169–176.
13. Arenas E. Engineering a dopaminergic phenotype in stem/precursor cells: role of Nurr1, glia-derived signals, and Wnts // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005. Vol. 1049. P. 51–66.
14. Arsic N., Mamaeva D., Lamb N. J., Fernandez A. Muscle-derived stem cells isolated as non-adherent population give rise to cardiac, skeletal muscle and neural lineages // Exp. Cell Res. 2008. Vol. 314 (6). P. 1266–1280.
15. Bach F. H., Albertini R. J., Joo P. et al. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome // Lancet. 1968. Vol. 2 (7583). P. 1364–1366.
16. Barberi T., Studer L. Mesenchymal cells // Methods Enzymol. 2006. Vol. 418. P. 194–208.

17. Barzilay R., Kan I., Ben-Zur T. et al. Induction of human mesenchymal stem cells into dopamine-producing cells with different differentiation protocols // *Stem Cells Dev.* 2008. Vol. 17 (3). P. 547–554.
18. Barzilay R., Levy Y. S., Melamed E., Offen D. Adult stem cells for neuronal repair // *Isr. Med. Assoc. J.* 2006. Vol. 8 (1). P. 61–66.
19. Bickenbach J. R., Chism E. Selection and extended growth of murine epidermal stem cells in culture // *Exp. Cell Res.* 1998. Vol. 244 (1). P. 184–195.
20. Blondheim N. R., Levy Y. S., Ben-Zur T. et al. Human mesenchymal stem cells express neural genes, suggesting a neural predisposition // *Stem Cells Dev.* 2006. Vol. 15 (2). P. 141–164.
21. Brazelton T. R., Rossi F. M., Keshet G. I., Blau H. M. From marrow to brain: Expression of neuronal phenotypes in adult mice // *Science.* 2000. Vol. 290 (5497). P. 1775–1779.
22. Castro R. F., Jackson K. A., Goodell M. A. et al. Failure of bone marrow cells to transdifferentiate into neural cells in vivo // *Science.* 2002. Vol. 297 (5585). P. 1299.
23. Chamberlain S. J., Li X. J., Lalande M. Induced pluripotent stem (iPS) cells as in vitro models of human neurogenetic disorders // *Neurogenetics.* 2008. Vol. 9 (4). P. 227–235.
24. Christophersen N. S., Grønberg M., Petersen T. N. et al. Midbrain expression of Delta-like 1 homologue is regulated by GDNF and is associated with dopaminergic differentiation // *Exp. Neurol.* 2007. Vol. 204 (2). P. 791–801.
25. Christophersen N. S., Meijer X., Jørgensen J. R. et al. Induction of dopaminergic neurons from growth factor expanded neural stem/progenitor cell cultures derived from human first trimester forebrain // *Brain Res. Bull.* 2006. Vol. 70 (4–6). P. 457–466.
26. Chung S., Shin B. S., Hwang M. et al. Neural precursors derived from embryonic stem cells, but not those from fetal ventral mesencephalon, maintain the potential to differentiate into dopaminergic neurons after expansion in vitro // *Stem Cells.* 2006. Vol. 24 (6). P. 1583–1593.
27. Colter D. C., Class R., DiGirolamo C. M., Prockop D. J. Rapid expansion of recycling stem cells in cultures of plastic-adherent cells from human bone marrow // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2000. Vol. 97 (7). P. 3213–3218.
28. Cooper O., Isacson O. Intrastriatal transforming growth factor alpha delivery to a model of Parkinson's disease induces proliferation and migration of endogenous adult neural progenitor cells without differentiation into dopaminergic neurons // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 24 (41). P. 8924–8931.
29. Da Silva Meirelles L., Chagastelles P. C., Nardi N. B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues // *J. Cell Sci.* 2006. Vol. 119 (11). P. 2204–2213.
30. De Bari C., Dell'Accio F., Tylzanowski P., Luyten F. P. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane // *Arthr. and Rheum.* 2001. Vol. 44 (8). P. 1928–1942.
31. Deng W., Obrocka M., Fischer I., Prockop D. J. In vitro differentiation of human marrow stromal cells into early progenitors of neural cells by conditions that increase intracellular cyclic AMP // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. Vol. 282 (1). P. 148–152.
32. Dezawa M., Takahashi I., Esaki M. et al. Sciatic nerve regeneration in rats induced by transplantation of in vitro differentiated bone-marrow stromal cells // *Europ. J. Neurosci.* 2001. Vol. 14 (11). P. 1771–1776.
33. D'Ippolito G., Diabira S., Howard G. A. et al. Marrow-isolated adult multilineage inducible (MIAMI) cells, a unique population of postnatal young and old human cells with extensive expansion and differentiation potential // *J. Cell Sci.* 2004. Vol. 117 (14). P. 2971–2981.
34. Dube I. D., Cournoyer D. Gene therapy: here to stay // *CMAJ.* 1995. Vol. 152 (10). P. 1605–1613.
35. Eriksson P. S., Perfilieva E., Bjrk-Eriksson T. et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus // *Nat. Med.* 1998. Vol. 4 (11). P. 1313–1317.
36. Fan C. G., Tang F. W., Zhang Q. J. et al. Characterization and neural differentiation of fetal lung mesenchymal stem cells // *Cell Transplant.* 2005. Vol. 14 (5). P. 311–321.
37. Flax J. D., Aurora S., Yang C. et al. Engraftable human neural stem cells respond to developmental cues, replace neurons, and express foreign genes // *Nat. Biotechnol.* 1998. Vol. 16 (11). P. 1033–1039.
38. Frederiksen K., Jat P. S., Valtz N. et al. Immortalization of precursor cells from the mammalian CNS // *Neuron.* 1988. Vol. 1 (6). P. 439–448.
39. Frielingsdorf H., Schwarz K., Brundin P., Mohapel P. No evidence for new dopaminergic neurons in the adult mammalian substantia nigra // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101 (27). P. 10177–10182.
40. Fuchs E., Tumber T., Guasch G. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche // *Cell.* 2004. Vol. 116 (6). P. 769–778.
41. Gatti R. A., Meuwissen H. J., Allen H. D. et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency // *Lancet.* 1968. Vol. 2 (7583). P. 1366–1369.
42. Goldman S. A., Nottebohm F. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1983. Vol. 80 (8). P. 2390–2394.
43. Goodell M. A., Brose K., Paradis G. et al. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo // *J. exp. Med.* 1983 (4). P. 1797–1806.
44. Gould E., Reeves A. J., Fallah M. et al. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96 (9). P. 5263–5267.
45. Gould E., Reeves A. J., Graziano M. S., Gross C. G. Neurogenesis in the neocortex of adult primates // *Science.* 1999. Vol. 286 (5439). P. 548–552.
46. Gould E., Tanapat P. Lesion-induced proliferation of neuronal progenitors in the dentate gyrus of the adult rat // *Neuroscience.* 1997. Vol. 80 (2). P. 427–436.
47. Gould E., Woolf N. J., Butcher L. L. Postnatal development of cholinergic neurons in the rat: I. Forebrain // *Brain Res. Bull.* 1991. Vol. 27 (6). P. 767–789.
48. Greco S. J., Zhou C., Ye J. H., Rameshwar P. An interdisciplinary approach and characterization of neuronal cells transdifferentiated from human mesenchymal stem cells // *Stem Cells Dev.* 2007. Vol. 16 (5). P. 811–826.
49. Grove J. E., Bruscia E., Krause D. S. Plasticity of bone marrow-derived stem cells // *Stem Cells.* 2004. Vol. 22 (4). P. 487–500.
50. Haas S. J., Petrov S., Kronenberg G. et al. Orthotopic transplantation of immortalized mesencephalic progenitors (CSM14.1 cells) into the substantia nigra of hemiparkinsonian rats induces neuronal differentiation and motoric improvement // *J. Anat.* 2008. Vol. 212 (1). P. 19–30.
51. Hellmann M. A., Panet H., Barhum Y. et al. Increased survival and migration of engrafted mesenchymal bone marrow stem cells in 6-hydroxydopamine-lesioned rodents // *Neurosci. Lett.* 2006. Vol. 395 (2). P. 124–128.
52. Hermann A., Gastl R., Liebau S. et al. Efficient generation of neural stem cell-like cells from adult human bone marrow stromal cells // *J. Cell Sci.* 2004. Vol. 117 (19). P. 4411–4422.
53. Hermann A., Maisel M., Storch A. Epigenetic conversion of human adult bone mesodermal stromal cells into neuroectodermal cell types for replacement therapy of neurodegenerative disorders // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2006. Vol. 6 (7). P. 653–670.
54. Hida N., Nishiyama N., Miyoshi S. et al. Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells // *Stem Cells.* 2008. Vol. 26 (7). P. 1695–1704.
55. Hoffrogge R., Beyer S., Vlker U. et al. 2-DE proteomic profiling of neuronal stem cells // *Neurodegener. Dis.* 2006. Vol. 3 (1–2). P. 112–121.
56. Hong S., Kang U. J., Isacson O., Kim K. S. Neural precursors derived from human embryonic stem cells maintain long-term proliferation without losing the potential to differentiate into all three neural lineages, including dopaminergic neurons // *J. Neurochem.* 2008. Vol. 104 (2). P. 316–324.

57. Horiguchi S., Takahashi J., Kishi Y. et al. Neural precursor cells derived from human embryonic brain retain regional specificity // *J. Neurosci. Res.* 2004. Vol. 75 (6). P. 817–824.
58. Hoshimaru M., Ray J., Sah D. W., Gage F. H. Differentiation of the immortalized adult neuronal progenitor cell line HC2S2 into neurons by regulatable suppression of the v-myc oncogene // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93 (4). P. 1518–1523.
59. Hung S. C., Cheng H., Pan C. Y. et al. In vitro differentiation of size-sieved stem cells into electrically active neural cells // *Stem Cells.* 2002. Vol. 20 (6). P. 522–529.
60. Jackson K. A., Mi T., Goodell M. A. Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96 (25). P. 14482–14486.
61. Javazon E. H., Beggs K. J., Flake A. W. Mesenchymal stem cells: paradoxes of passaging // *Exp. Haemat.* 2004. Vol. 32 (5). P. 414–425.
62. Jiang Y., Henderson D., Blackstad M. et al. Neuroectodermal differentiation from mouse multipotent adult progenitor cells // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100 (Suppl. 1). P. 11854–11860.
63. Jiang Y., Jahagirdar B. N., Reinhardt R. L. et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow // *Nature.* 2002. Vol. 418 (6893). P. 41–49.
64. Jiang Y., Vaessen B., Lenvik T. et al. Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain // *Exp. Haemat.* 2002. Vol. 30 (8). P. 896–904.
65. Jin K., Mao X. O., Bateur S. et al. Induction of neuronal markers in bone marrow cells: differential effects of growth factors and patterns of intracellular expression // *Exp. Neurol.* 2003. Vol. 184 (1). P. 78–89.
66. Kallur T., Darsalia V., Lindvall O., Kokaia Z. Human fetal cortical and striatal neural stem cells generate region-specific neurons in vitro and differentiate extensively to neurons after intrastriatal transplantation in neonatal rats // *J. Neurosci. Res.* 2006. Vol. 84 (8). P. 1630–1644.
67. Kan I., Ben-Zur T., Barhum Y. et al. Dopaminergic differentiation of human mesenchymal stem cells — utilization of bioassay for tyrosine hydroxylase expression // *Neurosci. Lett.* 2007. Vol. 419 (1). P. 28–33.
68. Kan I., Melamed E., Offen D. Integral therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells // *Curr. Drug Targets.* 2005. Vol. 6 (1). P. 31–41.
69. Kaplan M. S. Environment complexity stimulates visual cortex neurogenesis: death of a dogma and a research career // *TRENDS in Neurosciences.* 2001. Vol. 24 (10). P. 617–620.
70. Kaplan M. S., Hinds J. W. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs // *Science.* 1977. Vol. 197 (4308). P. 1092–1094.
71. Keene C. D., Ortiz-Gonzalez X. R., Jiang Y. et al. Neural differentiation and incorporation of bone marrow-derived multipotent adult progenitor cells after single cell transplantation into blastocyst stage mouse embryos // *Cell Transplant.* 2003. Vol. 12 (3). P. 201–213.
72. Kempermann G., Kuhn H. G., Gage F. H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment // *Nature.* 1997. Vol. 386 (6624). P. 493–495.
73. Kim H. J., Paul G., Tai Y. T., Svendsen C. N. Genetically Modified Cells as a Source for Grafting in Parkinson's Disease // In: Brundin P., Olanow C.W., eds. Restorative therapies in Parkinson's disease. New York, USA: Springer US, 2006. P. 285–296.
74. Kim H. T., Kim I. S., Lee I. S. et al. Human neurospheres derived from the fetal central nervous system are regionally and temporally specified but are not committed // *Exp. Neurol.* 2006. Vol. 199 (1). P. 222–235.
75. Kim S. U. Human neural stem cells genetically modified for brain repair in neurological disorders // *Neuropathology.* 2004. Vol. 24 (3). P. 159–171.
76. Kim S. U., Park I. H., Kim T. H. et al. Brain transplantation of human neural stem cells transduced with tyrosine hydroxylase and GTP cyclohydrolase 1 provides functional improvement in animal models of Parkinson disease // *Neuropathology.* 2006. Vol. 26 (2). P. 129–140.
77. Kim T. E., Lee H. S., Lee Y. B. et al. Sonic hedgehog and FGF8 collaborate to induce dopaminergic phenotypes in the Nurr 1-overexpressing neural stem cell // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. Vol. 305 (4). P. 1040–1048.
78. Kirschenbaum B., Nedergaard M., Preuss A. et al. In vitro neuronal production and differentiation by precursor cells derived from the adult human forebrain // *Cereb. Cortex.* 1994. Vol. 4 (6). P. 576–589.
79. Kitchens D. L., Snyder E. Y., Gottlieb D. I. FGF and EGF are mitogens for immortalized neural progenitors // *J. Neurobiol.* 1994. Vol. 25 (7). P. 797–807.
80. Kohyama J., Abe H., Shimazaki T. et al. Brain from bone: efficient «meta-differentiation» of marrow stroma-derived mature osteoblasts to neurons with Noggin or a demethylating agent // *Differentiation.* 2001. Vol. 68 (4–5). P. 235–244.
81. Kornack D. R., Rakic P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96 (10). P. 5768–5773.
82. Krampera M., Marconi S., Pasini A. et al. Induction of neural-like differentiation in human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, fat, spleen and thymus // *Bone.* 2007. Vol. 40 (2). P. 382–390.
83. Kucia M., Reza R., Campbell F. R. et al. A population of very small embryonic-like (VSEL) CXCR4(+)SSEA-1(+)Oct-4+ stem cells identified in adult bone marrow // *Leukemia.* 2006. Vol. 20 (5). P. 857–869.
84. Kucia M., Reza R., Jala V. R. et al. Bone marrow as a home of heterogeneous populations of nonhematopoietic stem cells // *Leukemia.* 2005. Vol. 19 (7). P. 1118–1127.
85. Kukekov V. G., Laywell E. D., Suslov O. et al. Multipotent stem/progenitor cells with similar properties arise from two neurogenic regions of adult human brain // *Exp. Neurol.* 1999. Vol. 156 (2). P. 333–344.
86. Lan F., Xu J., Zhang X. et al. Hepatocyte growth factor promotes proliferation and migration in immortalized progenitor cells // *Neuroreport.* 2008. Vol. 19 (7). P. 765–769.
87. Levy Y. S., Bahat-Stroomza M., Barzilay R. et al. Regenerative effect of neural-induced human mesenchymal stromal cells in rat models of Parkinson's disease // *Cytherapy.* 2008. Vol. 10 (4). P. 340–352.
88. Levy Y. S., Merims D., Panet H. et al. Induction of neuron-specific enolase promoter and neuronal markers in differentiated mouse bone marrow stromal cells // *J. molec. Neurosci.* 2003. Vol. 21 (2). P. 121–132.
89. Levy Y. S., Stroomza M., Melamed E., Offen D. Embryonic and adult stem cells as a source for cell therapy in Parkinson's disease // *J. molec. Neurosci.* 2004. Vol. 24 (3). P. 353–386.
90. Li H. Y., Zhou X. F. Potential conversion of adult clavicle-derived chondrocytes into neural lineage cells in vitro // *J. cell. Physiol.* 2008. Vol. 214 (3). P. 630–644.
91. Li Y., Chen J., Wang L. et al. Intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells in a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease // *Neurosci. Lett.* 2001. Vol. 316 (2). P. 67–70.
92. Lindvall O., Kokaia Z., Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10 (Suppl.). P. S42–S50.
93. Lindvall O., McKay R. Brain repair by cell replacement and regeneration // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100 (13). P. 7430–7431.
94. Liu W. G., Lu G. Q., Li B., Chen S. D. Dopaminergic neuroprotection by neurturin-expressing c17.2 neural stem cells in a rat model of Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2007. Vol. 13 (2). P. 77–88.
95. Lotharius J., Barg S., Wiekop P. et al. Effect of mutant alpha-synuclein on dopamine homeostasis in a new human mesencephalic cell line // *J. biol. Chem.* 2002. Vol. 277 (41). P. 38884–38894.
96. Maeshima A., Yamashita S., Nojima Y. Identification of renal progenitor-like tubular cells that participate in the regeneration processes of the kidney // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14 (12). P. 3138–3146.

97. McKay R. D. Stem cells in the central nervous system // *Science*. 1997. Vol. 276 (5309). P. 66–71.
98. Mezey E., Chandross K. J., Harta G. et al. Turning blood into brain: Cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow // *Science*. 2000. Vol. 290 (5497). P. 1779–1782.
99. Mezey E., Key S., Vogelsang G. et al. Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100 (3). P. 1364–1369.
100. Miljan E. A., Hines S. J., Pande P. et al. Implantation of c-mycERTAM immortalized human mesencephalic derived clonal cell lines ameliorates behaviour dysfunction in a rat model of Parkinson's disease // *Stem Cells Dev*. 2008 (in press).
101. Ming G. L., Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system // *Annu. Rev. Neurosci.* 2005. Vol. 28. P. 223–250.
102. Modo M., Rezaie P., Heuschling P. et al. Transplantation of neural stem cells in a rat model of stroke: assessment of short-term graft survival and acute host immunological response // *Brain Res*. 2002. Vol. 958 (1). P. 70–82.
103. Morris R. J., Potten C. S. Slowly cycling (label-retaining) epidermal cells behave like clonogenic stem cells in vitro // *Cell Prolif.* 1994. Vol. 27 (5). P. 279–289.
104. Muñoz-Eliás G., Marcus A. J., Coyne T. M. et al. Adult bone marrow stromal cells in the embryonic brain: engraftment, migration, differentiation, and long-term survival // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 24 (19). P. 4585–4595.
105. Muñoz-Eliás G., Woodbury D., Black I. B. Marrow stromal cells, mitosis, and neuronal differentiation: stem cell and precursor functions // *Stem Cells*. 2003. Vol. 21 (4). P. 437–448.
106. Nakagawa M., Koyanagi M., Tanabe K. et al. Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts // *Nat. Biotechnol.* 2008. Vol. 26 (1). P. 101–106.
107. Offen D., Barhum Y., Levy Y. S. et al. Intrastriatal transplantation of mouse bone marrow-derived stem cells improves motor behavior in a mouse model of Parkinson's disease // *J. Neurol. Transm. Suppl.* 2007. Vol. 72. P. 133–143.
108. O'Keefe F. E., Scott S.A., Tyers P. et al. Induction of A9 dopaminergic neurons from neural stem cells improves motor function in an animal model of Parkinson's disease // *Brain*. 2008. Vol. 131 (Pt 3). P. 630–641.
109. Okita K., Nakagawa M., Hyenjong H. et al. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors // *Science*. 2008 (in press).
110. Ostenfeld T., Caldwell M. A., Prowse K. R. et al. Human neural precursor cells express low levels of telomerase in vitro and show diminishing cell proliferation with extensive axonal outgrowth following transplantation // *Exp. Neurol.* 2000. Vol. 164 (1). P. 215–226.
111. Pacary E., Legros H., Valable S. et al. Synergistic effects of CoCl<sub>2</sub> and ROCK inhibition on mesenchymal stem cell differentiation into neuron-like cells // *J. Cell Sci.* 2006. Vol. 119 (13). P. 2667–2678.
112. Papanikolaou T., Lenington J. B., Betz A. et al. In vitro generation of dopaminergic neurons from adult subventricular zone neural progenitor cells // *Stem Cells Dev*. 2008. Vol. 17 (1). P. 157–172.
113. Parish C. L., Castelo-Branco G., Rawal N. et al. Wnt5a-treated midbrain neural stem cells improve dopamine cell replacement therapy in parkinsonian mice // *J. clin. Invest.* 2008. Vol. 118 (1). P. 149–160.
114. Park J. S., Kim S., Han D. K. et al. Isolation of neural precursor cells from skeletal muscle tissues and their differentiation into neuron-like cells // *Exp. molec. Med.* 2007. Vol. 39 (4). P. 483–490.
115. Park K. W., Eglitis M. A., Mouradian M. M. Protection of nigral neurons by GDNF-engineered marrow cell transplantation // *Neurosci. Res.* 2001. Vol. 40 (4). P. 315–323.
116. Patel A. N., Park E., Kuzman M. et al. Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation // *Cell Transplant.* 2008. Vol. 17 (3). P. 303–311.
117. Paul G., Christophersen N. S., Raymon H. et al. Tyrosine hydroxylase expression is unstable in a human immortalized mesencephalic cell line - studies in vitro and after intracerebral grafting in vivo // *Molec. cell. Neurosci.* 2007. Vol. 34 (3). P. 390–399.
118. Pittenger M. F., Mackay A. M., Beck S. C. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells // *Science*. 1999. Vol. 284 (5411). P. 143–147.
119. Pittenger M. F., Marshak D. R. Mesenchymal stem cells of human adult bone marrow // In: Marshak D. R., Gardner L. R., Gottlieb D., eds. *Stem Cell Biology*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001. P. 349–373.
120. Preffer F. I., Dombkowski D., Sykes M. et al. Lineage-negative side-population (SP) cells with restricted hematopoietic capacity circulate in normal human adult blood: immunophenotypic and functional characterization // *Stem Cells*. 2002. Vol. 20 (5). P. 417–427.
121. Prockop D. J. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues // *Science*. 1997. Vol. 276 (5309). P. 71–74.
122. Raedt R., Pinxteren J., Van Dycke A. et al. Differentiation assays of bone marrow-derived Multipotent Adult Progenitor Cell (MAPC)-like cells towards neural cells cannot depend on morphology and a limited set of neural markers // *Exp. Neurol.* 2007. Vol. 203 (2). P. 542–554.
123. Reyes M., Lund T., Lenvik T. et al. Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells // *Blood*. 2001. Vol. 98 (9). P. 2615–2625.
124. Reynolds B. A., Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system // *Science*. 1992. Vol. 255 (5052). P. 1707–1710.
125. Rismanchi N., Floyd C. L., Berman R. F., Lyeth B. G. Cell death and long-term maintenance of neuron-like state after differentiation of rat bone marrow stromal cells: a comparison of protocols // *Brain Res*. 2003. Vol. 991 (1–2). P. 46–55.
126. Roy N. S., Cleren C., Singh S. K. et al. Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12 (11). P. 1259–1268.
127. Roybon L., Christophersen N. S., Brundin P., Li J. Y. Stem cell therapy for Parkinson's disease: where do we stand? // *Cell Tissue Res*. 2004. Vol. 318 (1). P. 261–273.
128. Roybon L., Hjalt T., Christophersen N. S. et al. Effects on differentiation of embryonic ventral midbrain progenitors by Lmx1a, Msx1, Ngn2, and Pitx3 // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28 (14). P. 3644–3656.
129. Roybon L., Ma Z., Asztely F. et al. Failure of transdifferentiation of adult hematopoietic stem cells into neurons // *Stem Cells*. 2006. Vol. 24 (6). P. 1594–1604.
130. Rubio F. J., Bueno C., Villa A. et al. Genetically perpetuated human neural stem cells engraft and differentiate into the adult mammalian brain // *Molec. cell. Neurosci.* 2000. Vol. 16 (1). P. 1–13.
131. Ryder E. F., Snyder E. Y., Cepko C. L. Establishment and characterization of multipotent neural cell lines using retrovirus vector-mediated oncogene transfer // *J. Neurobiol.* 1990. Vol. 21 (2). P. 356–375.
132. Sah D. W., Ray J., Gage F. H. Bipotent progenitor cell lines from the human CNS // *Nat. Biotechnol.* 1997. Vol. 15 (6). P. 574–580.
133. Salingcarnboriboon R., Yoshitake H., Tsuji K. et al. Establishment of tendon-derived cell lines exhibiting pluripotent mesenchymal stem cell-like property // *Exp. Cell Res*. 2003. Vol. 287 (2). P. 289–300.
134. Sanchez-Ramos J., Song S., Cardozo-Pelaez F. et al. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro // *Exp. Neurol.* 2000. Vol. 164 (2). P. 247–256.
135. Schwarz E. J., Alexander G. M., Prockop D. J., Azizi S. A. Multipotent marrow stromal cells transduced to produce L-DOPA: engraftment in a rat model of Parkinson disease // *Hum. Gene Ther.* 1999. Vol. 10 (15). P. 2539–2549.
136. Schwarz E. J., Reger R. L., Alexander G. M. et al. Rat marrow stromal cells rapidly transduced with a self-inactivating retrovirus synthesize L-DOPA in vitro // *Gene Ther.* 2001. Vol. 8 (16). P. 1214–1223.

137. Seo B. M., Miura M., Gronthos S. et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament // *Lancet*. 2004. Vol. 364 (9429). P. 149–155.
138. Smidt M. P., Asbreuk C. H., Cox J. J. et al. A second independent pathway for development of mesencephalic dopaminergic neurons requires Lmx1b // *Nat. Neurosci.* 2000. Vol. 3 (4). P. 337–341.
139. Somoza R., Conget P., Rubio F. J. Neupotency of human mesenchymal stem cell cultures: clonal studies reveal the contribution of cell plasticity and cell contamination // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008. Vol. 14 (5). P. 546–555.
140. Storch A., Paul G., Csete M. et al. Long-term proliferation and dopaminergic differentiation of human mesencephalic neural precursor cells // *Exp. Neurol.* 2001. Vol. 170 (2). P. 317–325.
141. Stroemer P., Hope A., Patel S. et al. Development of a human neural stem cell line for use in recovery from disability after stroke // *Front. Biosci.* 2008. Vol. 13. P. 2290–2292.
142. Tabar V., Panagiotakos G., Greenberg E. D. et al. Migration and differentiation of neural precursors derived from human embryonic stem cells in the rat brain // *Nat. Biotechnol.* 2005. Vol. 23 (5). P. 601–606.
143. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors // *Cell*. 2007. Vol. 131 (5). P. 861–872.
144. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // *Cell*. 2006. Vol. 126 (4). P. 663–676.
145. Tarasov K. V., Anisimov S. V., Tarasova Y. S. et al. SAGE analysis of embryonic stem cells // In: *Serial Analysis of Gene Expression: Current Technologies and Applications*, edited by Wang S.M. Horizon Bioscience, Norwich, UK, 2005. P. 207–228.
146. Tarasov K. V., Testa G., Tarasova Y. S. et al. Linkage of pluripotent stem cell-associated transcripts to regulatory gene networks // *Cells Tissues Organs*. 2008. Vol. 188 (1–2). P. 31–45.
147. Tatard V. M., D'Ippolito G., Diabira S. et al. Neurotrophin-directed differentiation of human adult marrow stromal cells to dopaminergic-like neurons // *Bone*. 2007. Vol. 40 (2). P. 360–373.
148. Taupin P. Adult neural stem cells, neurogenic niches, and cellular therapy // *Stem Cell Rev.* 2006. Vol. 2 (3). P. 213–219.
149. Thomas E. D., Lochte H. L., Lu W. C., Ferrebee J. W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy // *New Engl. J. Med.* 1975. Vol. 257 (11). P. 491–496.
150. Thomas E. D., Storb R., Clift R. A. et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts) // *New Engl. J. Med.* 1975. Vol. 292 (16). P. 832–843.
151. Thomas E. D., Storb R., Clift R. A. et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts) // *New Engl. J. Med.* 1975. Vol. 292 (16). P. 895–902.
152. Tondreau T., Dejeneffe M., Meuleman N. et al. Gene expression pattern of functional neuronal cells derived from human bone marrow mesenchymal stromal cells // *BMC Genomics*. 2008. Vol. 9. P. 166.
153. Tornatore C., Baker-Cairns B., Yadid G. et al. Expression of tyrosine hydroxylase in an immortalized human fetal astrocyte cell line, in vitro characterization and engraftment into the rodent striatum // *Cell Transplant.* 1996. Vol. 5 (2). P. 145–163.
154. Vallieres L., Sawchenko P. E. Bone marrow-derived cells that populate the adult mouse brain preserve their hematopoietic identity // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23 (12). P. 5197–5207.
155. Villa A., Snyder E. Y., Vescovi A., Martinez-Serrano A. Establishment and properties of a growth factor-dependent, perpetual neural stem cell line from the human CNS // *Exp. Neurol.* 2000. Vol. 161 (1). P. 67–84.
156. Visser J. W., Rozemuller H., de Jong M. O., Belyavsky A. The expression of cytokine receptors by purified hemopoietic stem cells // *Stem Cells*. 1993. Vol. 11 (Suppl 2). P. 49–55.
157. Wagers A. J., Sherwood R. I., Christensen J. L., Weissman I. L. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells // *Science*. 2002. Vol. 297 (5590). P. 2256–2259.
158. Wernig M., Zhao J. P., Pruszak J. et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105 (15). P. 5856–5861.
159. Wislet-Gendebien S., Hans G., LePrince P. et al. Plasticity of cultured mesenchymal stem cells: switch from nestin-positive to excitable neuron-like phenotype // *Stem Cells*. 2005. Vol. 23 (3). P. 392–402.
160. Woodbury D., Schwarz E. J., Prockop D. J., Black I. B. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons // *J. Neurosci. Res.* 2000. Vol. 61 (4). P. 364–370.
161. Yasuhara T., Matsukawa N., Hara K. et al. Transplantation of human neural stem cells exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease // *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26 (48). P. 12497–12511.
162. Yu J., Vodyanik M. A., Smuga-Otto K. et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells // *Science*. 2007. Vol. 318 (5858). P. 1917–1920.
163. Zhao M., Momba S., Delfani K. et al. Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100 (13). P. 7925–7930.
164. Zuk P. A., Zhu M., Mizuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // *Tissue Eng.* 2001. Vol. 7 (2). P. 211–228.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 150–166

S. V. Anisimov

## CELL THERAPY FOR PARKINSON'S DISEASE: II. STEM CELL-BASED APPLICATIONS

Institute of Cytology RAS, 4 Tikhoretskiy pr., Saint-Petersburg 194064, Russia & V. A. Almazov Federal Center for Heart, Blood & Endocrinology, 2 Akkuratova ul., Saint-Petersburg 197341, Russia; e-mail: askold5@front.ru

Motor dysfunctions in Parkinson's disease are believed to be primarily due to the degeneration of dopaminergic neurons located in the substantia nigra pars compacta. Numerous cell replacement therapy approaches have been developed and tested, including these based on donor cell transplantation (embryonic and adult tissue-derived), adult mesenchymal stem cells (hMSCs)-, neural stem cells (hNSCs)- and finally human embryonic stem cells (hESCs)-based. Despite the progress achieved, numerous difficulties prevent wider practical application of stem cell-based therapy approaches for the treatment of Parkinson's disease. Among the latter, ethical, safety and technical issues stand out. Current series of reviews (Cell therapy for Parkinson's disease: I. Embryonic and adult donor tissue-based applications; II. Adult stem cell-based applications; III. Neonatal, fetal and embryonic stem cell-based applications; IV. Risks and future trends) aims providing a balanced and updated view on various issues associated with cell types (including stem cells) in regards to their potential in the treatment of Parkinson's disease. Essential features of the individual cell subtypes, principles of available cell handling protocols, transplantation, and safety issues are discussed extensively.

**Key words:** Parkinson's disease, cell therapy, stem cells

Е. С. Фёдорова, В. О. Полякова, С. С. Коновалов, И. М. Кветной

**ЭКСПРЕССИЯ СЕРОТОНИНА И ФАКТОРА РОСТА СОСУДОВ (VEGF) В ТИМУСЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ**Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;  
e-mail: vopol@yandex.ru

**Иммуногистохимическая верификация серотонина и фактора роста сосудов (VEGF) позволила установить наличие данных факторов в тимусе человека на всех этапах онтогенеза. При этом установлено достоверное возрастание количества клеток, синтезирующих серотонин у людей пожилого возраста, что отражает компенсаторную роль серотонина, направленную на поддержание иммунитета в стареющем организме. Минимальное количество клеток, содержащих VEGF, наблюдается в тимусе людей пожилого возраста, но интенсивность синтеза данного фактора практически не изменяется в процессе постнатального онтогенеза. Полученные данные могут рассматриваться как свидетельство важной роли сигнальных молекул, продуцируемых в тимусе, в локальной паракринной регуляции функций тимуса при старении.**

**Ключевые слова:** тимус, возрастная инволюция, серотонин, эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF)

Известно, что паракринная регуляция функций тимуса осуществляется клетками микроокружения, секретирующими большое количество разных факторов [4]. Развитие Т-лимфоцитов является результатом серии взаимодействий клеток-предшественников и незрелых тимоцитов с компонентами стромы тимуса, которая содержит несколько типов клеток, создающих опорный каркас и формирующих микроокружение для развивающихся тимоцитов [3]. Возрастные изменения стромы тимуса проявляются в нарушении его архитектоники, утрате кортико-медулярной структуры, по некоторым данным — без существенного снижения числа эпителиальных клеток, но с их дегенеративными изменениями [8].

По результатам иммуногистохимических исследований [7], проведенных ранее, было обнаружено наличие серотонина в предшественниках Т-лимфоцитов ( $CD4^-CD8^-$ ), в незрелых кортикальных клетках ( $CD4^+CD8$ ), в зрелых медулярных клетках ( $CD4^+CD8^-$ ), а также в эпителиальных клетках, формирующих тельца Гассала. Получены сведения о корреляционных связях между экспрессией серотонина и сомато-

статина в эпителиальных клетках тельца Гассала и пролиферативной активностью тимоцитов человека. При этом прослеживается отчетливая тенденция к усилению с возрастом экспрессии серотонина в эпителиальных клетках, росту пролиферативной активности тимоцитов в корковом веществе, снижению индексов пролиферации в мозговом веществе [7].

Эндотелиальный фактор роста сосудов (vessel endothelial growth factor, VEGF) является одним из главных регуляторов ангиогенеза как при нормальном процессе роста и репарации, так и при патологических состояниях, например таких, как злокачественные новообразования [6]. Экспрессия гена ключевого эндотелиального фактора роста сосудов (*VegfA*) обнаружена в эмбриональном и зрелом тимусе [6]. Эмбрионы мышей, утратившие две или даже одну аллель этого гена, умирают в середине беременности. Эмбриональное развитие у мышей также нарушается при экспрессии гипоморфных аллелей *VegfA* или, напротив, при повышенном уровне VEGF [6].

Указанные обстоятельства отражают актуальность детального изучения динамики экспрессии серотонина и VEGF в тимусе. Данная статья посвящена результатам иммуногистохимического исследования возрастных изменений экспрессии серотонина и VEGF в тимусе человека в процессе онтогенеза и при старении.

**Материалы и методы**

Исследования проведены на образцах тимуса людей разных возрастных групп, полученных при аутопсиях. Секционный материал был разделен на группы в соответствии с возрастной международной классификацией ВОЗ:

- 1-я — плоды (с 19-й по 22-ю неделю внутриутробного развития);
- 2-я — дети первого года жизни;
- 3-я — пожилые люди (60 лет–74 года);

4-я — люди старческого возраста (75–89 лет);

5-я — долгожители (90 лет и старше).

Фрагменты тимуса фиксировали в нейтральном растворе формалина ( $pH=7$ ), обезвоживали и заливали в парафин по стандартной методике. Из парафиновых блоков на микротоме Leica 540 M готовили срезы толщиной 3–5 мкм и наносили их на чистые стекла, обработанные поли-L-лизинном (Sigma). Для обзорного изучения срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Верификацию в тканях тимуса экспрессии серотонина, *VEGF* и маркера *T*-клеток *CD5* проводили иммуногистохимическим методом с применением авидин-биотиновой системы визуализации [2, 5]. Для исследования использовали первичные моноклональные мышиные антитела к серотонину (1:50, Dako), *VEGF* (1:50, Dako), *CD5* (1:50, Dako). В качестве вторых антител использовали биотинилированные антимышьи иммуноглобулины из универсального набора (Dako). Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (*ABC-kit*) с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реагенты от Dako).

Для оценки интенсивности окрашивания были проведены морфометрические исследования с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений Nikon и лицензионной программы Videotest Morphology 5.0. Для каждого препарата фотографировали 10 полей зрения (ув.  $\times 600$ ).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk's *W*-test). Проверку гипотез о различиях между группами проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием непараметрического метода Краскела–Уоллиса, для сравнения отдельных групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического значения (*Mean*) и среднего квадратичного отклонения (стандартное отклонение, Standart deviation *SD*) —  $Mean \pm SD$ .

## Результаты и обсуждение

При светооптическом исследовании препаратов тимуса 1-й возрастной группы (плоды с 19-й по 22-ю неделю внутриутробного развития) были обнаружены все структурные компоненты, присущие этому органу. Тимус покрыт широкой соединительнотканной капсулой, от которой отходят септы, разделяющие паренхиму на дольки; пространство долек заполнено мелкими лимфоцитами и эпителиальными клетками; граница между корковым и мозговым веществом частично размыта; в мозговом веществе обнаруживаются развивающиеся тельца Гассалья.

У детей первого года жизни (2-я возрастная группа) тимус имеет сходное строение. В отличие

от плодов, наблюдается большее число лимфоцитов, в некоторых участках лимфоциты формируют розеточные структуры, которые располагаются преимущественно в корковом веществе. В этой группе граница между корковым и мозговым веществом визуализируется отчетливо. Тельца Гассалья, образованные эпителиальными клетками, располагаются, в основном, в мозговом веществе.

У людей пожилого, старческого возраста и долгожителей (3-я, 4-я и 5-я возрастные группы, соответственно) большая часть долек замещена жировой и соединительной тканями. Жировая дистрофия и склероз делают невозможным разделение тимуса на корковый и мозговой слои. В единично сохранившихся дольках отмечается гипоплазия тимоцитов, которые располагаются, в основном, в виде скоплений по 5–6 клеток, в то время как сохранившиеся тельца Гассалья гиперплазированы. В этих группах отмечается расширение сосудов с явлениями выраженного стаза крови и многочисленных скоплений эритроцитов в их просвете.

Иммуногистохимическое исследование позволило обнаружить специфическое окрашивание на серотонин в 1-й группе в следующих структурах тимуса: стенках сосудов медуллярной и кортикальной зон, эритроцитах в просветах сосудов, в отдельных клетках субкапсулярной и медуллярной зоны, а также в соединительнотканной строме тимуса. В отдельных случаях слабое окрашивание наблюдали в тельцах Гассалья. На срезах тимуса 2-й группы отмечали иммуноокрашивание клеток внутривенного периваскулярного пространства (ВПП), где были небольшие скопления иммуноокрашенных клеток округлой формы, которые, видимо, формируют эндотелий новообразующихся сосудов. Также иммуноокрашивание видно в стенках сосудов и в эритроцитах. На препаратах тимуса 3-й группы отмечали иммуноокрашивание крупных одиночных клеток неправильной формы, локализованных в медуллярной зоне и ВПП. Также интенсивно окрашены немногочисленные тельца Гассалья, преимущественно с деформированной капсулой. В 4-й и 5-й возрастных группах ткани тимуса практически полностью замещены жировой. Специфическое иммуноокрашивание на серотонин наблюдали в отдельных клетках паренхимы немногочисленных сохранившихся тимусных долек. Также окрашенные клетки обнаруживали в субкапсулярной зоне.

Проведенные исследования позволяют сделать заключение, что показатель оптической плотности иммуноокрашенных клеток тимуса, содержащих серотонин, не изменялся с возрастом (рис. 1). Интенсивность экспрессии серотонина в группе плодов составляет  $0,16 \pm 0,05$  усл. ед.; в группе детей первого года жизни —  $0,17 \pm 0,05$  усл. ед.; в группе людей пожилого возраста —  $0,15 \pm 0,06$  усл. ед.; в группе людей старческого возраста —  $0,18 \pm 0,06$  усл. ед. и в группе долгожителей данный показатель составляет  $0,17 \pm 0,06$  усл. ед. Исходя из полученных данных, следует, что интенсивность синтеза серотонина в клетках вилочковой железы в ходе онтогенеза сохраняется на уровне, зарегистрированном у плодов.

Подсчет процента суммарной площади иммуноокрашенных серотонинсодержащих клеток выявил, что этот показатель имеет самое высокое значение для 3-й группы ( $8,12 \pm 4,58$  %), что достоверно выше ( $p < 0,01$ ), чем в тимусах других

возрастных групп (в 1-й группе —  $3,56 \pm 2,03$  %; во 2-й группе —  $5,39 \pm 3,37$  %; в 4-й группе —  $5,42 \pm 5,20$  %; в 5-й группе —  $2,64 \pm 1,89$  %). Минимальное значение количества иммуноокрашенных клеток ( $2,64 \pm 1,89$  %) наблюдали в 5-й группе ( $p < 0,01$ ), по сравнению со 2-й, 3-й и 4-й возрастными группами (рис. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о достоверном возрастании экспрессии серотонина в клетках тимуса у людей пожилого возраста по показателю процента суммарной площади, что отражает увеличение количества клеток, продуцирующих данный паракринный гормон. Затем значение этого параметра начинает снижаться и достигает минимального значения в тканях тимуса долгожителей. Но следует отметить, что полного исчезновения клеток, экспрессирующих серотонин, не происходит, более того — площадь, занимаемая данными клетками в тимусе долгожителей, примерно равна значению этого параметра в

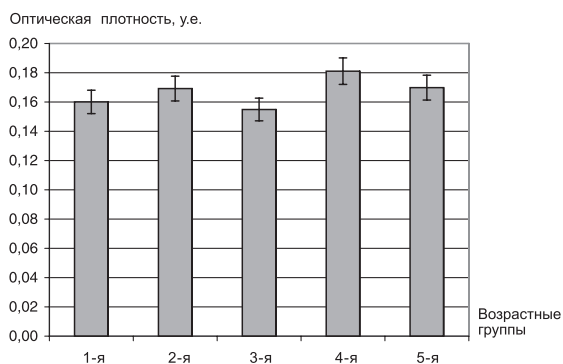


Рис. 1. Показатели оптической плотности серотонина в клетках тимуса человека в разных возрастных группах

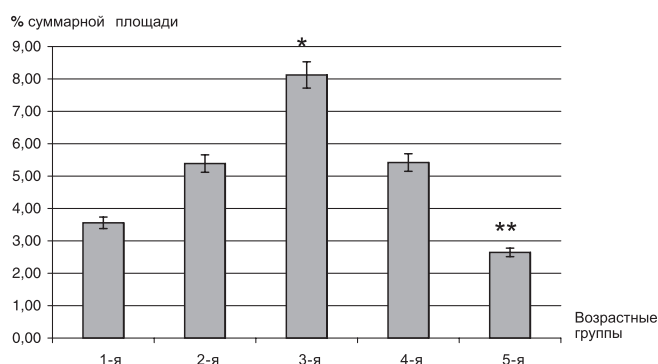


Рис. 2. Показатели процента суммарной площади экспрессии серотонина в клетках тимуса человека в разных возрастных группах

\* Достоверное отличие от 1-й, 2-й, 4-й и 5-й групп ( $p < 0,01$ )

\*\* Достоверное отличие от 2-й, 3-й и 4-й групп ( $p < 0,01$ )

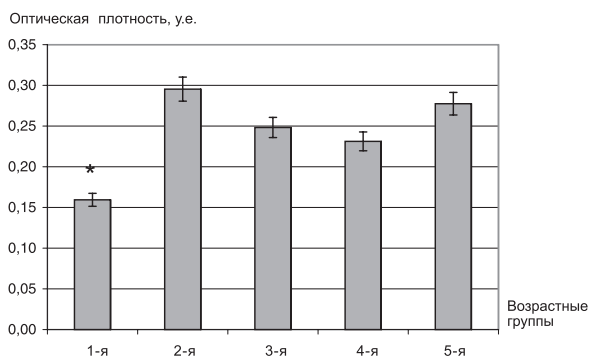


Рис. 3. Показатели оптической плотности фактора роста сосудов в клетках тимуса человека в разных возрастных группах

\* Достоверное отличие от 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп ( $p < 0,01$ )

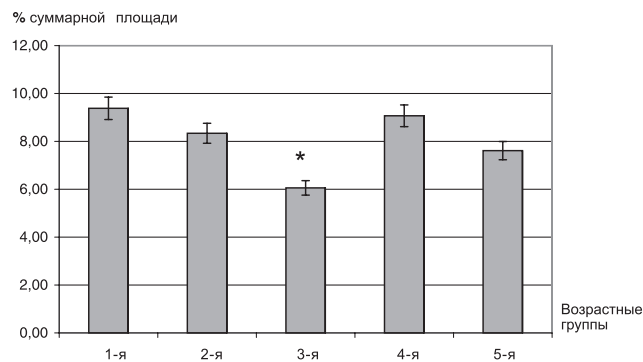


Рис. 4. Показатели процента суммарной площади экспрессии фактора роста сосудов в клетках тимуса человека в разных возрастных группах

\* Достоверное отличие от 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп ( $p < 0,01$ )

тканях тимуса плодов. Интенсивность экспрессии серотонина (по показателю оптической плотности) с возрастом не изменяется. Анализ полученных результатов и сравнение их с данными литературы свидетельствует о том, что роль тимуса как эндокринной железы остается существенной в организме человека даже после значительного угасания иммунной функции тимуса. Это дает основание предположить, что эндогенный серотонин вовлечен в поддержание функций иммунной системы у людей старшего возраста.

Иммуногистохимический метод позволил также выявить экспрессию фактора роста сосудов (*VEGF*) в сосудах тимуса, локализованных во всех тимусных компартментах (субкапсулярной зоне, корковом, мозговом веществе). Иммуноокрашенные клетки, формирующие внутритимусное микроокружение, также наблюдали в ВПП. Специфическое иммуноокрашивание обнаружено в тимусе людей всех пяти возрастных групп.

Сравнение средних значений оптической плотности для разных возрастных групп позволило установить минимальное значение ( $0,16 \pm 0,05$  усл. ед.) в тимусе плодов, и оно достоверно отличается ( $p < 0,01$ ) от значений других четырех групп (дети первого года жизни —  $0,30 \pm 0,08$  усл. ед.; люди пожилого возраста —  $0,25 \pm 0,05$  усл. ед.; люди старческого возраста —  $0,23 \pm 0,06$  усл. ед.; долгожители —  $0,28 \pm 0,07$  усл. ед.). Показатели оптической плотности *VEGF* в клетках тимуса человека на разных стадиях онтогенеза представлены на рис. 3.

Анализ значений процента суммарной площади показал, что минимальное количество клеток ( $6,06 \pm 3,20$  %) наблюдается в тканях тимуса пожилых людей, и это значение достоверно ( $p < 0,05$ ) отличается от максимального уровня, который обнаруживается в группе плодов ( $9,38 \pm 5,55$  %) и группе людей старческого возраста ( $9,07 \pm 5,49$  %). Значения данного параметра в остальных возрастных группах достоверно не отличаются друг от друга: в группе детей первого года жизни суммарная площадь клеток, экспрессирующих *VEGF*, составляет  $8,34 \pm 4,87$  %; в группе долгожителей —  $7,61 \pm 4,23$  %. Показатели процента суммарной площади экспрессии *VEGF* представлены на рис. 4.

Таким образом, нам удалось установить экспрессию фактора роста сосудов в тимусах всех возрастных групп. Достоверно сниженное значение оптической плотности *VEGF* в вилочковой железе плодов, возможно, свидетельствует либо о менее интенсивных процессах ангиогенеза в тимусе в период эмбрионального развития, в отличие от пост-

натального онтогенеза [9], либо о том, что в антенатальном периоде процесс образования сосудов связан, преимущественно, с другими проангиогенными факторами. Показатель процента суммарной площади клеток, экспрессирующих *VEGF*, демонстрирует минимальное количество данных клеток в тканях тимуса людей пожилого возраста, что, вероятнее всего, связано со структурной инволюцией железы. В ходе дальнейшего онтогенеза у людей старческого возраста и долгожителей наблюдают увеличение данного параметра. Установленный факт, возможно, связан с тем, что при старении нарушается обеспечение органов и тканей человека кислородом [1]. Развивающаяся органно-тканевая гипоксия, наиболее выраженная в старческом возрасте, может служить стимулом ангиогенеза, осуществляемого с помощью *VEGF*. Но, тем не менее, значительного повышения уровня экспрессии *VEGF*, которое можно было бы предполагать при достаточно сильном развитии гипоксии в процессе старения, не происходит. Возможно, это связано с тем, что *VEGF* также является одним из наиболее хорошо изученных опухолевых факторов (наряду с *TNF* и *TGF-β*), которые подавляют иммунную функцию, ослабляя как эффекторную функцию, так и ранние стадии гемопоэза [10]. Таким образом, можно предположить, что организм целенаправленно использует другие проангиогенные факторы для увеличения количества сосудов в тимусе в процессе возрастной инволюции, не провоцируя, тем самым, развития опухоли за счет увеличения экспрессии *VEGF*.

## Выводы

Проведенные нами исследования позволили верифицировать экспрессию серотонина и *VEGF* в клетках тимуса человека на всех этапах онтогенеза. При этом установлено достоверное возрастание количества клеток, содержащих серотонин, у людей пожилого возраста и сохранение данного гормона у людей старческого возраста и долгожителей на том же уровне, что и на начальных этапах онтогенеза. Интенсивность синтеза серотонина в ходе онтогенеза не изменяется. Полученные данные свидетельствуют о сохранении эндокринной функции железы при старении. Минимальное количество клеток, содержащих *VEGF*, наблюдают в тимусе людей пожилого возраста, что, вероятно, связано со структурной инволюцией железы. Затем происходит повышение данного показателя, что, возможно, вызвано развитием при старении

тканевой гипоксии, которая служит стимулом ангиогенеза, контролируемого данным проангиогенным фактором. Минимальный уровень *VEGF* (по показателю оптической плотности) в вилочковой железе обнаружен в группе плодов, что, возможно, свидетельствует либо о менее интенсивных процессах ангиогенеза в тимусе в период эмбрионального развития, в отличие от постнатального онтогенеза, либо о том, что в антенатальном периоде процесс образования сосудов связан, преимущественно, с другими проангиогенными факторами.

### Литература

1. Коркушко О. В., Лишнева В. Ю. Значение изменения отдельных показателей внутрисосудистого гомеостаза в развитии циркуляторной гипоксии при старении // Успехи геронтол. 2002. Т. 3. С. 262–292.
2. Полак Дж., Ван Норден С. Введение в иммуноцитохимию: современные методы и проблемы (пер. с англ.). М.: Мир, 1987.

3. Полякова В. О., Кветной И. М. Тимус и старение. Нейроиммуноэндокринные механизмы. СПб.: Система, 2004.
4. Чернышева М. П. Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию. СПб.: Глагол, 1995.
5. Эллиниди В. Н., Аникеева Н. В., Максимова Н. А. Практическая иммуногистоцитохимия. СПб.: ВЦЭРМ МЧС России, 2002.
6. Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H. et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene // Nature. 1996. Vol. 380. P. 439–442.
7. Kvetnoy I. M., Polyakova V. O., Trofimov A. V. et al. Hormonal function and proliferative activity of thymic cells in humans: immunocytochemical correlations // Neuroendocr. Lett. 2003. Vol. 24. № 3–4. P. 157–162.
8. Liang S. B., Zhang M., Yang X. Z. The relationship between thymus involution and diseases in childhood // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 1994. Vol. 23. № 2. P. 93–96.
9. Muller S. M., Terszowski G., Blum C. et al. Gene targeting of VEGF-A in thymus epithelium disrupts thymus blood vessel architecture // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. № 30. P. 10587–10592.
10. Ohm J. E., Gabrilovich D. I., Sempowski G. D. et al. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression // Blood. 2003. Vol. 101. № 12. P. 4878–4886.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 167–171

*E. S. Fedorova, V. O. Polyakova, S. S. Konovalov, I. M. Kvetnoy*

#### EXPRESSION OF SEROTONIN AND VESSEL ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (*VEGF*) IN HUMAN THYMUS IN AGING INVOLUTION

St.-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dynamo, St.-Petersburg 197110;  
e-mail: vopol@yandex.ru

Immunohistochemical verification of serotonin and of the vessels endothelial growth factor (*VEGF*) has enabled to establish the presence of these signaling molecules in human thymus in all stages of ontogenesis and in aging. Thus authentic increase of quantity of the cells synthesizing serotonin in people of advanced age is established, which reflects the compensatory role of serotonin, directed on maintenance of immunity in old organism. The minimum quantity of the cells containing *VEGF* is observed in human thymus of advanced age, but the intensity of synthesis of this peptide does not practically change during the postnatal ontogenesis. These data may be considered as the evidence of the important role of signaling molecules that are expressed in thymus in local paracrine regulation of thymic functions in aging.

**Key words:** *thymus, aging involution, serotonin, vessel endothelial growth factor (VEGF)*

О. В. Литвякова, С. С. Коновалов, И. Н. Костючек, М. А. Клещев, И. М. Кветной

## ЭНДОКРИННАЯ СЕКРЕЦИЯ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЭНДОМЕТРИЯ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;  
e-mail: irchin@bk.ru

**Проведены гистохимические и иммуногистохимические исследования опухолевых APUD-клеток в злокачественных новообразованиях эндометрия и молочной железы у пожилых женщин. Идентификация гормонов, продуцируемых APUD-клетками в раковых и нейроэндокринных опухолях, может служить основой для выбора оптимального метода лечения, включая отбор гормональных препаратов для коррекции нарушенного эндокринологического статуса.**

**Ключевые слова:** APUD-система, нейроэндокринные опухоли, рак, пожилые люди

Диффузная нейроэндокринная система (APUD-система) представлена клетками-апудоцитами, широко распространенными практически во всех органах и тканях организма. Апудоциты могут формировать органы (гипофиз, паращитовидные железы, мозговое вещество надпочечников), располагаясь компактно, или иметь представительство в неэндокринных органах (например, энтерохромаффинные клетки желудочно-кишечного тракта, С-клетки щитовидной железы), располагаясь диффузно среди клеток паренхимы [2]. Главной функцией APUD-клеток является синтез биогенных аминов и пептидных гормонов путем декарбоксилирования прогормонов. Термин «APUD» представляет собой аббревиатуру четырех английских слов «Amine Precursore Uptake and Decarboxylation», обозначающих вышеописанное свойство [1].

Нарушение функции апудоцитов клинически проявляется моно- или полиорганными расстройствами разной степени тяжести. Выделяют первичные и вторичные апудопатии [1]. Первичные апудопатии связаны с изначальной патологией структуры и функции самих апудоцитов. Вторичные являются результатом реакции клеток APUD-системы на нарушение гомеостаза организма, вызванное каким-либо заболеванием, патогенез которого первично не связан с патологией APUD-системы.

Частыми этиопатогенетическими факторами первичных и вторичных апудопатий являются опухоли, особенно злокачественные. Первичные злокачественные апудоцитарные опухоли называются карциноида-

ми [4]. Вторичная эндокринная секреция более свойственна эпителиальным злокачественным опухолям.

Способность опухолей неэндокринного генеза продуцировать гормоны известна в литературе под названием «эктопический опухолевый эндокринный синдром». По мнению многих исследователей [2, 5], в основе некоторых случаев летальных исходов при онкологических заболеваниях лежит действие именно эктопических гормонов. Кроме того, возникая на ранних стадиях образования опухоли, эктопическая продукция гормонов может явиться одним из первых признаков ее развития, что представляет определенный интерес при разработке методов ранней диагностики новообразований.

Классификация первичных злокачественных опухолей APUD-системы основана на степени дифференцирования опухоли [3]. Различают три разновидности апудом: высоко-, умеренно и низкодифференцированные.

Высокодифференцированный вариант обычно не вызывает трудностей при морфологической диагностике. Апудомы карциноидного типа в матке встречаются исключительно в ее шейке; они представлены опухолевыми клетками, которые имеют тенденцию к объединению в альвеолярные, трабекулярные или солидные структуры. Строма содержит хорошо развитые синусоидальные капилляры. Иногда встречаются отложения извести или амилоида. Опухоли растут инфильтративно, в виде нечетко очерченного узла, редко превышают 2 см в диаметре. В молочной железе высококодифференцированные карциноиды до некоторой степени сходны с апудомами желудочно-кишечного тракта. В 70 % случаев опухолевые клетки, образующие паренхиматозные пласты, окружены большим количеством слизи: в 30 % случаев они располагаются среди фиброзированной стромы. Слизь выявляется и внутриклеточно, она дает интенсивную ШИК-реакцию. Качественных различий между вне- и внутриклеточной слизью нет, в ее составе преобладают карбокси- и сиаломуцины. Паренхима опухолей построена из

полигональных и мелких округлых клеток; в ложных и истинных розетках клетки имеют цилиндрическую форму. Иногда они приобретают вид перстневидных. Средний возраст больных высокодифференцированными карциноидами молочной железы составляет 65–70 лет. У 50 % больных отмечаются клинически выраженные эндокринные нарушения, проявляющиеся развитием ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета. Метастазирование опухолей наблюдается редко, однако встречаются лимфогенные метастазы в подмышечные лимфатические узлы.

Умеренно дифференцированные карциноиды матки встречаются также только в шейке. Они сохраняют типовую гистоархитектонику (формируют широкие трабекулы и розеткоподобные структуры) с очаговой клеточной атипией и полиморфизмом. В опухоли наблюдается большое количество митозов, встречаются очаги некроза. Умеренно дифференцированные карциноиды характеризуются более глубокой инвазией и более крупными размерами узла (средний размер узла около 4 см) по сравнению с высокодифференцированными. Умеренно дифференцированные апудомы молочной железы, так же как и матки, имеют очаги клеточной атипии и полиморфизма в паренхиме опухоли. Могут появляться крупные много- и одноядерные клетки с гиперхромными, полиморфными ядрами; изредка наблюдается веретенчатая дифференциация. Умеренно дифференцированные карциноиды молочной железы характеризуются высокой митотической активностью и появлением обширных некрозов. Диаметр опухоли составляет, в среднем, 4–7 см. Средний возраст больных 40–55 лет. Часто встречаются лимфогенные метастазы.

Низкодифференцированные карциноиды трудны для диагностики, их необходимо отличать от низкодифференцированного рака. Мелкоклеточные карциноиды матки по гистологическому строению аналогичны овсяноклеточным ракам бронха. Они поражают, преимущественно, шейку матки, реже ее тело. Клетки опухоли напоминают лимфоциты, могут иметь веретенчатую форму или быть полиморфными. Формообразовательный процесс в низкодифференцированных карциноидах связан с появлением солидных структур на фоне зон диффузного роста. Строма опухоли имеет хорошо развитую сеть синусоидальных сосудов. Несмотря на то, что эти опухоли продуцируют гормоны, клинические признаки эндокринопатии встречаются редко. Низкодифференцированные апудомы молочных желез составляют 1–3 % от всех злокачественных опухолей молочных желез. Для них характерно наличие большого количества капилляров и кистозных сосудистых полостей без эндотелиальной выстилки, образование палисадных розеток вокруг со-

судов, состоящих из опухолевых клеток, и формирование солидных опухолевых пластов. Клетки опухоли могут быть лимфоцитоподобными, овсяноклеточными, веретенчаточными или полиморфными. Отмечается высокая митотическая активность, некроз, внутрисосудистая эмболия. Лимфо- и гематогенные метастазы встречаются в 60–70 % случаев. Средний возраст больных составляет 30–50 лет.

Гормональная активность опухолей — как эндокринных, так и неэндокринных — клинически чаще всего проявляется развитием карциноидного синдрома, синдрома Цоллингера—Эллисона, Иценко—Кушинга или гипертоническим синдромом. Клиническая картина карциноидного синдрома складывается из сердечно-сосудистых поражений, желудочно-кишечных расстройств, бронхоспазма, головокружения, нервно-психических расстройств, телеангиэктазий, цианоза кожных покровов и слизистых оболочек, пеллагроподобного дерматоза и артритов. Патогенез синдрома Цоллингера—Эллисона связан с гиперпродукцией гастрина, что приводит к усилению желудочной секреции, развитию пептических язв, диареи, стеатореи. Синдром Иценко—Кушинга возникает при повышенной выработке адренокортикотропного гормона [3]. Он сопровождается ожирением верхней половины туловища, похудением ягодиц и нижних конечностей, появлением стрий на коже живота и бедер, появлением красно-багрового цвета кожных покровов лица. Гипертонический синдром возникает при усиленном синтезе катехоламинов. Следствием продукции инсулина может явиться гипогликемия.

Тактика лечения карциноидных опухолей и неэндокринных злокачественных опухолей имеет некоторые отличия, поэтому при развитии признаков апудопатии требуется проведение тщательной дифференциальной диагностики.

Целью исследования явилось изучение эндокринной секреции в злокачественных опухолях эндометрия и молочной железы.

## Материалы и методы

Исследовано 16 опухолей молочной железы и 8 опухолей эндометрия. Поводом для оперативного вмешательства было наличие клинически верифицированной фиброаденомы молочной железы, рака или новообразования неясного гистогенеза молочной железы или эндометрия. Средний возраст больных составил 62 года (возрастной диапазон от 40 до 77 лет). После проведения обзорной гистологической окраски гематоксилином и эозином применяли гистохимические и иммуногистохимические методы идентификации клеток *APUD*-системы.

Гистохимическое выявление нейроэндокринных гранул проводили с помощью реакции с нитратом серебра по методу Гримелиус; для выявления гиста-

мина, адреналина и норадреналина использована реакция Севки. Иммуногистохимическое исследование с антителами к серотонину, мелатонину и хорионическому гонадотропину выполнено авидин-биотиновым иммунопероксидазным методом.

### Результаты и обсуждение

Гистологически в 11 случаях новообразований молочной железы выявлен рак (в одном наблюдении на фоне пролиферативного фиброаденоматоза, в трех — непролиферативного фиброаденоматоза), у четырех пациенток микроскопическая картина при обзорной окраске гематоксилином и эозином не исключала наличие карцинома (рис. 1), который в одном наблюдении сочетался с пролиферативным и в одном — с непролиферативным фиброаденоматозом; сложная диморфная опухоль, представленная

сочетанием умеренно дифференцированного карцинома и комедокарцинома, была в одном наблюдении. Паренхима новообразований была представлена солидными пластами (4 случая), трабекулярными (1), кривозными (1), альвеолярными (10) структурами; сосочковые разрастания отмечались в двух наблюдениях.

Строма трех опухолей была построена из грубоволокнистой соединительной ткани, в одном случае она была коллагенизирована. Опухолевые эмболы во внутриорганных лимфатических сосудах были у двух пациенток (рис. 2), метастазы в подмышечные и подключичные лимфатические узлы — у одной.

В 9 случаях после применения дополнительных методов окраски была подтверждена нейроэндокринная природа опухоли, в 7 случаях диагностирован рак мо-

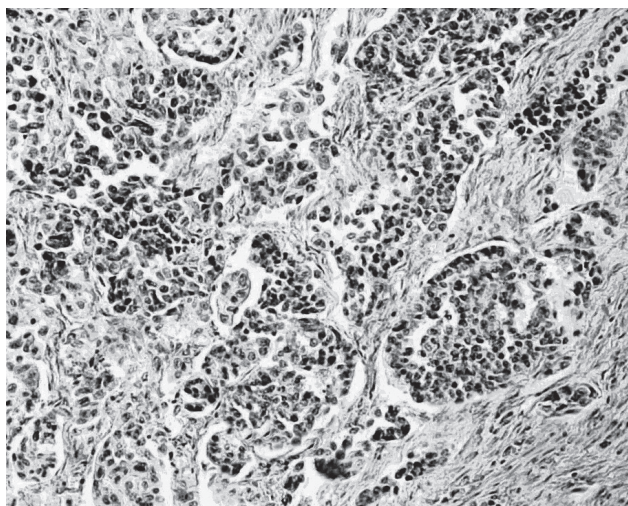


Рис. 1. Гистоархитектоника, характерная для карцинома молочной железы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 100$

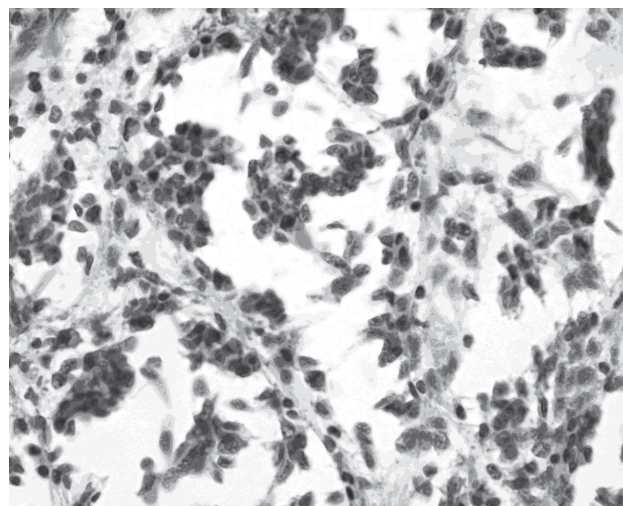


Рис. 2. Опухолевые эмболы в лимфатических сосудах молочной железы, представленные апудоцитами. Серебрение по методу Гримелиуса. Ув.  $\times 400$

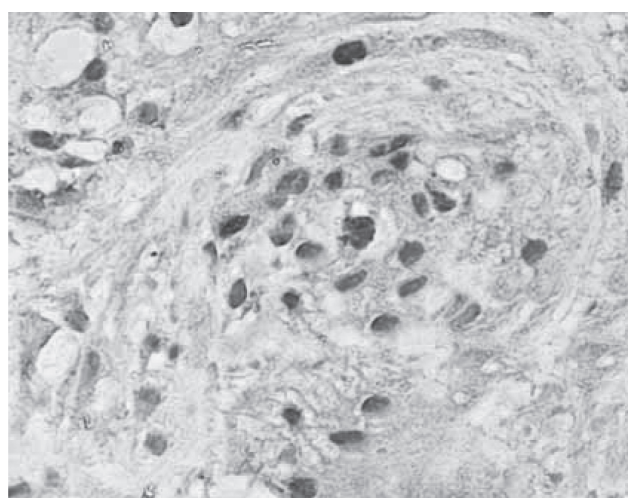


Рис. 3. Экспрессия серотонина в плоскоклеточном раке молочной железы. Авидин-биотиновый иммунопероксидазный метод. Ув.  $\times 400$

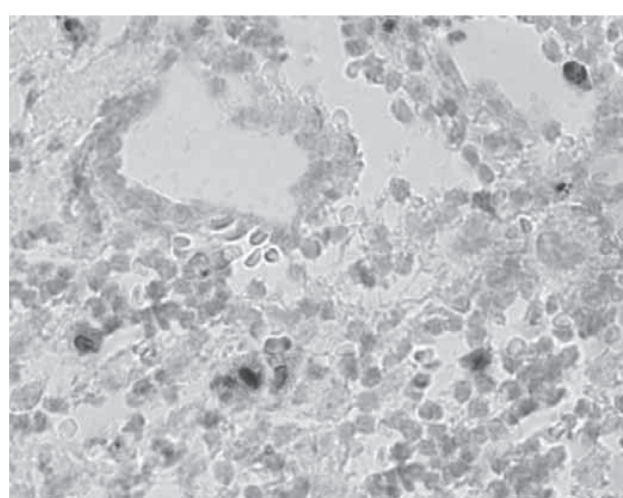


Рис. 4. Экспрессия мелатонина в аденокарциноме эндометрия. Авидин-биотиновый иммунопероксидазный метод. Ув.  $\times 400$

лочной железы. В карциноидах молочной железы апудоциты занимали от 30 до 100 % паренхимы опухоли.

Три случая рака молочной железы, представленные аденокарциномами (2) и плоскоклеточным раком (1), характеризовались присутствием в структуре опухоли нейроэндокринных клеток, которые располагались в атипичных железистых структурах и плоскоклеточных пластах и синтезировали мелатонин и серотонин (рис. 3).

Из 8 опухолей эндометрия апудоциты встречались только в одном случае, который гистологически был отнесен к аденокарциноме. Обнаруженные аргирофильные апудоциты вступали в положительную иммуногистохимическую реакцию с антителами к хорионическому гонадотропину и мелатонину (рис. 4). Методом Севки в этой опухоли были обнаружены норадреналинсодержащие апудоциты. Опухолевые апудоциты были идентифицированы также в просвете сосудов.

Сочетание современных гистохимических и иммуногистохимических методов исследования позволило обнаружить в злокачественных опухолях молочной железы и эндометрия опухолевые нейроэндокринные клетки, в которых идентифицированы биогенные амины и пептидные гормоны. Наличие апудоцитов в эпителиальных и нейроэндокринных опухолях, а также наличие в карциноидах опухолевых эпителиальных клеток подтверждает концепцию о возможности единого происхождения эпителиальных клеток и некоторых апудоцитов из общего гистогенетического зачатка (стволовой полипотентной клетки).

## Выводы

Полученные данные позволяют пересмотреть представление о продукции гормонов неэндокринными опухолями и расценить это явление не как «эктопическую секрецию», а как функцию опухолевых апудоцитов в злокачественных новообразованиях при малигнизации, произошедшей на уровне стволовой полипотентной клетки с сохранением способности к дифференцированию в разных направлениях, в том числе в направлении образования и эндокринных опухолевых клеток. Гистохимическая и иммуногистохимическая верификация в патологоанатомической практике типов гормонов, продуцируемых карциноидными и неэндокринными опухолями, может явиться основой для выбора оптимального метода лечения, включающего подбор средств для коррекции нарушенного гормонального статуса у онкологических больных.

## Литература

1. Кветной И. М., Райхлин Н. Т. Клиническая патология APUD-системы (апудопатии) // Клин. мед. 1978. Т. 56. № 11. С. 15–22.
2. Райхлин Н. Т., Кветной И. М., Осадчук М. А. APUD-система (общепатологические и онкологические аспекты). Т. 1. Обнинск, 1993.
3. Faggiano A., Mansueto G., Ferolla P. et al. Diagnostic and prognostic implications of the World Health Organization classification of neuroendocrine tumors // J. Endocr. Invest. 2008. Vol. 31. № 3. P. 216–223.
4. Onaitis M., White R., Tyler D. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. A review and the Duke University institutional overview // Minerva chir. 2003. Vol. 58. № 1. P. 1–8.
5. Wängberg B., Westberg G., Tylén U. et al. Survival of patients with disseminated midgut carcinoid tumors after aggressive tumor reduction // Wld J. Surg. 1996. Vol. 20. № 7. P. 892–899.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 172–175

O. V. Litvyakova, S. S. Kononov, I. N. Kostyuchek, M. A. Kleschov, I. M. Kvetnoy

### ENDOCRINE SECRETION IN ENDOMETRIAL AND BREAST MALIGNANT TUMORS AFFECTS ELDERLY WOMEN

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr. St. -Petersburg 197110, Russia;  
e-mail: irchin@bk.ru

Histochemical and immunohistochemical investigations revealed APUD tumor cells in malignant endometrial and breast tumors, which affect elderly women. Identification of the hormones produced by APUD-cells in carcinomas and neuroendocrine tumors could form the basis for selecting the optimal method of treatment, including selection of pills to correct the impaired patients' hormonal status.

**Key words:** APUD-system, neuroendocrine tumors, cancer, elderly people

*Т. А. Боровкова, В. С. Мякотных, В. Н. Мещанинов*

## ФИНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Уральская государственная медицинская академия, Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, 620905 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e mail: tborovkova@yandex.ru

Было изучено состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной защиты (АОЗ) системы крови у 118 больных пожилого и старческого возраста, страдавших при жизни разными клиническими вариантами сердечно-сосудистой патологии, но погибших через 2–4 дня после исследования крови от разных причин — кардиоваскулярных, цереброваскулярных, онкологических. Выявлены отчетливые различия состояния ПОЛ и АОЗ системы крови как при разных сердечно-сосудистых патологиях, так и при сочетаниях сердечно-сосудистой патологии с иными заболеваниями, в частности онкологическими. Наиболее «агрессивный» характер изменений ПОЛ отмечен у больных, погибших от ишемических инсультов. При внецеребральной фатальной сосудистой патологии процессы ПОЛ истощены, а активность АОЗ медленно угасает. При сочетании сердечно-сосудистой патологии с тяжелым онкологическим заболеванием ПОЛ активизируется, а АОЗ истощается. Выявленные особенности могут иметь дифференциально-диагностическое и прогностическое значение.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиокислительная защита, сердечно-сосудистая патология

В течение целого ряда лет многими исследователями достаточно подробно изучается круг вопросов, связанных с процессами свободнорадикального окисления, в особенности перекисного окисления липидов (ПОЛ). Определено значение процессов ПОЛ и сопутствующей ему антиокислительной защиты (АОЗ) в процессах старения — как физиологического, так и патологического, отягощенного разными вариантами острых и хронических заболеваний, возрастающих как по частоте, так и по степени тяжести клинических проявлений в процессе старения человеческого организма [2–4, 9]. Тем не менее, пока не поставлена точка в отношении неспецифичности или же, наоборот, специфичности процессов ПОЛ и АОЗ по отношению к целому ряду заболеваний, характерных для представителей пожилого и старческого возраста, в частности болезней сердечно-сосудистой системы. Представленное

исследование явилось попыткой восполнить ряд пробелов в данной области знаний.

Цель исследования — определение финальных особенностей процессов ПОЛ и АОЗ системы крови у представителей пожилого и старческого возраста, страдавших разными вариантами сердечно-сосудистой патологии и погибших от разных причин.

### Материалы и методы

Изучены данные 118 мужчин пожилого и старческого возраста (средний возраст 74,69±3,39 года), страдавших разными клиническими вариантами сердечно-сосудистой патологии и лечившихся по этому поводу в стационаре. Все больные, несмотря на предпринятые лечебно-диагностические меры, погибли и в дальнейшем были подвергнуты патоморфологическому исследованию. Непосредственными причинами смерти явились как заболевания сердечно-сосудистой системы, так и иные варианты патологии, сопутствовавшие сердечно-сосудистым заболеваниям и выявленные еще при жизни пациентов. На основании непосредственной причины смерти все 118 больных были подразделены на пять групп: 1-я — умершие от острой коронарной патологии,  $n=51$ ; 2-я — умершие от острой цереброваскулярной патологии,  $n=22$ ; 3-я — умершие в результате облитерирующих атеросклеротических поражений артерий нижних конечностей,  $n=6$ ; 4-я — умершие от злокачественных новообразований разной локализации,  $n=27$ ; 5-я — умершие в результате прогрессирования хронических обструктивных болезней легких, легочно-сердечной недостаточности,  $n=12$ .

При ретроспективном анализе историй болезни погибших наше внимание привлек тот факт, что исследования ПОЛ и АОЗ системы крови, а также определение биохимического и морфологического состава крови проводили у них за 2–4 сут до наступления смерти. При этом общее состояние всех больных в период данного исследования соответствовало критериям средней тяжести, пациенты находились в полном сознании. Таким образом, в плане общей тяжести состояния, вызванного болезнью или же комплексом болезней в сочетании с возрастными изменениями, больные были вполне со-

поставимы. Данный факт позволил трактовать зависимость различий полученных показателей в значительной степени от того варианта патологии, которая через очень короткое время явилась непосредственной причиной смерти в каждом конкретном случае. Результаты исследования могли отражать не только состояние ряда систем в финальном периоде заболевания, но и участие данных систем в танатогенезе, что представляется важным в диагностике, прогнозировании и планировании еще возможных лечебных мероприятий, которые в отдельных случаях могут продлить жизнь.

Для определения всех показателей (ПОЛ, АОЗ, липидного обмена, фибриногена, морфологии крови и др.) по стандартным методикам [4] забор крови производили одновременно, и исследование проводили в одной лаборатории, одними и теми же методами и с помощью одного и того же оборудования, что максимально исключало возможность статистической ошибки. Показатели ПОЛ и АОЗ рассчитывали как в изучаемой группе в целом, так и по отдельным выделенным группам в зависимости от непосредственной причины смерти. Параметры ПОЛ и АОЗ сопоставляли с показателями липидного обмена, такими как общий холестерин (ОХС),  $\beta$ -липопротеиды (БЛП), триглицериды (ТГ), а также с уровнем фибриногена сыворотки крови. Отдельные фракции ОХС не были представлены, во-первых, в связи с обозначенной целью исследования, во-вторых, в связи с тем, что, как показывают результаты крупных международных многоцентровых исследований, показатели ОХС вполне достаточно для определения характера, интенсивности атеросклеротического процесса, а также прогнозирования возможных осложнений и летальности, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [5, 7, 8].

## Результаты и обсуждение

Полученные сравнительные данные представлены в табл. 1–3 и на рис. 1 и 2.

При рассмотрении усредненных параметров, зарегистрированных среди представителей всех изучаемых групп ( $n=118$ ), определяются значительно повышенные по отношению к норме показатели липидного обмена, что указывает на активное течение атеросклеротического процесса. При этом усредненные показатели фибриногена не выходили за пределы нормы, поэтому могло создаться впечатление о том, что данный показатель не меняется, хотя это было не так, что подтверждают дальнейшие наши рассуждения, основанные на сравнении изучаемых групп.

Результаты исследований морфологического состава крови, с учетом присутствия в изучаемых группах лиц исключительно мужского пола, представлялись несколько завышенными, «пограничными». В особенности это заметно в показателях СОЭ, что связано с ее выраженным повышением у пациентов 4-й группы, погибших от злокачественных новообразований.

Показатели ПОЛ и АОЗ сложно поддавались однозначной трактовке, так как причины летального исхода были настолько разными, что рассматривать их можно было только при сравнительном анализе.

Среди представителей наиболее значимой по численности 1-й группы ( $n=51$ ), погибших от острой коронарной недостаточности и/или острого инфаркта миокарда, все без исключения параметры липидного обмена оказались значительно повышенными не только по отношению к норме, но даже по отношению ко всему массиву данных ( $n=118$ ), что указывает на исключительную активность и «злокачественность» атеросклеротического процесса, особенно с учетом пожилого и старческого возраста больных.

Усредненные показатели ПОЛ и АОЗ у больных 1-й группы довольно незначительно ( $p>0,05$ ) выходили за пределы установленной на период обследования нормы, за исключением перекисной резистентности эритроцитов (ПРЭ), показатели которой почти в 1,5 раза выше усредненных нормальных величин ( $p<0,01$ ). Столь же незначительными ( $p>0,05$ ) представляются соотношения между усредненными показателями ПОЛ и АОЗ у пациентов 1-й группы и всех обследованных ( $n=118$ ). Полученные результаты могут в определенной степени свидетельствовать как о снижении процессов ПОЛ [3], так и о дезорганизации механизмов АОЗ [4], что, судя по литературным данным, отражающим результаты клинических и экспериментальных исследований, является вполне возможным при старении, тем более сопровождающемся полиорганной, полисистемной патологией [1, 4, 6].

Среди данных больных 2-й группы ( $n=22$ ), погибших от острой цереброваскулярной патологии, от ишемических инсультов, наблюдается отчетливое повышение по отношению к норме и к усредненным параметрам ( $n=118$ ) показателей ОХС и БЛП, хотя эти показатели существенно ниже ( $p<0,05$ ) аналогичных среди данных больных 1-й группы. В то же время мы видим отчетливое снижение, в сравнении с данными 1-й группы, усредненных показателей ТГ и повышение содержания фибриногена. Это представляется вполне понятным с учетом «свежести» и массивности ишемического повреждения головного мозга, хотя, с другой стороны, не объясняет некоторого относительного снижения ОХС, БЛП и ТГ (соответственно, на 13,65; 19,45 и 37,2 %), по сравнению с данными пациентов 1-й группы. Складывается даже впечатление об определенной дифференциально-диагностической ценности выявленных различий. При этом некоторые показатели ПОЛ и АОЗ у больных 2-й группы, такие как

Таблица 1

## Показатели ПОЛ и АОЗ в изучаемых группах

Средние показатели, n=118	1-я группа, n=51	2-я группа, n=22	3-я группа, n=6	4-я группа, n=27	5-я группа, n=12
Светосумма хемолюми- несценции, отн. ед.; m=12354, 765±222,39	12585,2±390,14	15504,333±883,74	12339,833±2184,003	17099,833±837,89	13664,4±1257,08
ДИ $R_{0,05}$ : M=11922, 52– 12787,005	11804,92–13365,48	13845,405–17163,261	10804,12–14365,98	13645,633–20544,033	12298,0–15030,8
Амплитуда хемолюми- несценции, отн. ед.; m=263,792±4,75	225,367±6,99	245,714±14,0	286,8±50,76	372,167±18,24	238,733±21,96
ДИ $R_{0,05}$ : M=254,562–273,02	211,397–239,34	228,42–281,004	156,4–417,2	296,997–447,337	214,86–262,603
Каталаза, мкКат/г/Hb; m=1,29±0,02	1,47±0,04	1,11±0,06	3,70±0,65	1,22±0,06	1,11±0,1
ДИ $R_{0,05}$ : m=1,25±1,33	1,38–1,56	0,992–1,228	2,02–5,38	0,97–1,46	1,0–1,11
Пероксидаза, мкКат/г/Hb; M=44,69–0,8	37,54±1,16	59,76±3,41	52,135±9,2	39,49±1,94	35,687±3,27
ДИ $R_{0,05}$ : m=43,13±46,25	35,21–39,87	53,37–66,15	28,435–75,84	31,52–47,46	32,127–39,247
Перекисная резистент- ность эритроцитов, отн. ед.; m=4,96±0,09	5,8±0,18	7,3±0,42	4,38±0,76	13,488±0,66	5,399±0,49
ДИ $R_{0,05}$ : M=4,79–5,13	5,45–6,15	6,52–8,08	2,39–6,37	10,77–16,2	4,86–5,93
Диеновые конъюгаты, отн. ед.; m=2,25±0,005	2,51±0,008	3,01±0,17	3,07±0,54	1,16±0,06	2,566±0,24
ДИ $R_{0,05}$ : M=2,17–2,33	2,36–2,66	2,69–3,33	1,67–4,47	0,93–1,39	2,31–2,82

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: \*  $p < 0,05$  в сравнении с общей группой; \*\*  $p < 0,01$  в сравнении с нормой; m — среднее арифметическое анализируемого вариационного ряда; ДИ  $R_{0,05}$  — доверительный интервал средних величин при уровне достоверности 95 %; M — диапазон значений ДИ  $R_{0,05}$

Таблица 2

## Показатели белкового, липидного обмена и свертывающей системы крови

Средние показатели, n=118	1-я группа, n=51	2-я группа, n=22	3-я группа, n=6	4-я группа, n=27	5-я группа, n=12
Общий белок, г/л; m=68±1,2	70±2,17	66±3,762	74±13,01	61±2,99	67±6,16
ДИ $R_{0,05}$ : M=65,62–70,38	65,66–74,34	58,94–73,06	66,74–76,34	48,67–73,33	60,3–73,7
Среднемолекулярные пептиды, отн. ед.; m=0,256±0,004	0,219±0,006	0,384±0,02	0,275±0,05	0,399±0,02	0,241±0,002
ДИ $R_{0,05}$ : M=0,248–0,264	0,206–0,232	0,344–0,424	0,15–0,40	0,319–0,479	0,221–0,261
Общие липиды, г/л; m=0,255±0,005	0,319±0,01	0,255±0,01	0,258±0,04	0,201±0,009	0,291±0,02
ДИ $R_{0,05}$ : M=0,246–0,264	0,299–0,339	0,225–0,285	0,138–0,378	0,16–0,241	0,262–0,32
Общий холестерин, мМоль/л; m=5,3±0,009	6,96±0,22	6,01±0,34	5,26±0,93	4,76±0,23	5,16±0,47
ДИ $R_{0,05}$ : M=5,12–5,48	6,53–7,39	5,37–6,65	2,87–7,65	3,8–5,72	4,64–5,67
$\beta$ -липопротеиды, мМоль/л; m=5,24±0,009	7,3±0,23	5,88±0,33	6,01±1,06	1,94±0,09	5,9±5,43
ДИ $R_{0,05}$ : M=5,22–5,25	6,85–7,75	5,25–6,51	3,31–8,71	1,55–2,33	5,31–6,37
Триглицериды, мМоль/л; m=2,7±0,004	3,2±0,09	2,01±0,11	2,89±0,5	1,5±0,07	2,99±2,7
ДИ $R_{0,05}$ : M=2,61–2,71	3,01–3,39	1,81–2,21	1,59–4,19	1,19–1,8	2,69–3,29
Фибриноген, мг %; m=326,4±5,88	357,7±11,09	395,1±22,5	328,3±58,06	157,97±7,74	322,2±29,62
ДИ $R_{0,05}$ : M=314,98–337,82	335,5–379,9	352,8–437,4	178,9–400,3	126,1–258,9	290,0–354,4

## Показатели морфологического состава крови

Средние показатели, n=118	1-я группа, n=51	2-я группа, n=22	3-я группа, n=6	4-я группа, n=27	5-я группа, n=12
СОЭ, мм/ч; m=15,56±0,28	14,6±0,45	9,59±0,55	7,33±1,29	37,11*±1,82	17±1,564
ДИ $R_{0,05}$ ; M=15,28–15,84	13,7–15,5	8,57–10,61	3,0–10,33	29,62–44,6	15,3–18,7
Hb, г/л; m=130,26±2,34	127,42±3,95	132,1±7,53	127,67±22,59	128,15±6,28	140,59±12,88
ДИ $R_{0,05}$ ; M=127,92–132,6	120,2–134,9	117,9–146,3	69,67–185,6	102,35–153,9	126,53–154,5
Эритроциты, $10^{12}$ /л; m=4,28±0,08	4,45±0,14	4,506±0,26	4,426±0,78	4,398±0,21	4,628±0,37
ДИ $R_{0,05}$ ; M=4,21–4,35	4,18–4,72	4,03–4,98	2,42–6,42	3,52–5,28	4,17–5,09
Ретикулоциты, $10^{12}$ /л; m=5,463±0,09	5,114 ±0,16	4,474±0,25	5,4±0,95	7,467±0,3	6,545±0,59
ДИ $R_{0,05}$ ; M=5,45–5,47	4,79–5,45	3,99–4,95	2,95–7,85	5,97–8,96	5,89–7,19
Осмотическая резистентность эритроцитов, отн. ед.; m=20,07 ±0,36	22,257*±0,69	11,01*±0,63	26,35±4,66	33,80*±1,66	27,27*±2,5
ДИ $R_{0,05}$ ; M=19,37–20,77	20,88–23,64	9,83–12,19	14,45–38,25	26,98–40,62	24,55–29,99
Цветной показатель; m=0,92±0,02	0,87±0,03	0,88±0,05	0,88±0,15	0,88±0,04	0,90±0,008
ДИ $R_{0,05}$ ; M=0,9±0,94	0,82–0,92	0,79–0,97	0,48–1,28	0,71–0,98	0,81–0,99

светосумма хемолюминесценции (ХЛ), содержание каталазы, пероксидазы, ПРЭ, наиболее отличаются от условно нормальных величин и от средних аналогичных показателей всех больных (n=118), за исключением 4-й группы (которые находились в финальный период их жизни в особых условиях по отношению к другим пациентам, так как погибли из-за злокачественных новообразований).

Полученные данные больных 2-й группы свидетельствуют об активации процессов ПОЛ на фоне ослабления активности АОЗ. Обращает на себя внимание достоверное повышение пероксидазы ( $p < 0,05$ ) не только по сравнению с нормой, но и с прочими группами, что, согласно некоторым данным, может быть характерным признаком острых сосудистых катастроф [4]. Относительное снижение содержания каталазы — на 26 % от нижней границы нормы — выявляет обратную корреляционную зависимость ее показателей от пероксидазы. Это подтверждает наше мнение о наибольшей интенсивности, агрессивности развития атеросклеротического процесса именно во 2-й группе больных. Значительно повышенные показатели ПРЭ в сочетании с гемолизом эритроцитов (не менее 11,28 %) и светосуммы ХЛ свидетельствуют об истощении процессов резистентности на фоне хронически текущего

мультифокального атеросклеротического процесса, что может косвенно свидетельствовать о неспецифической активации не только всей системы ПОЛ, но и системы ПОЛ/АОЗ головного мозга. Это также может быть косвенно связано с нарастанием в последние годы и месяцы жизни больных количества лакунарных инфарктов головного мозга, что вполне объяснимо с точки зрения наличия артериальной гипертензии и подтверждается нейровизуализационными и патоморфологическими исследованиями.

Выраженное повышенное содержание среднемолекулярных пептидов у представителей 2-й группы указывает на нарастание процессов эндогенной интоксикации как неспецифического фактора. Но, учитывая развитие фатального ишемического инсульта, возможно предположить, что именно данная ситуация может служить предиктором развития острой цереброваскулярной катастрофы.

Малое число больных 3-й группы, n=6 (погибших в результате прогрессирования облитерирующих поражений сосудов нижних конечностей), не позволяет экстраполировать полученные результаты на все подобного рода случаи. Тем не менее, выраженная активность процессов ПОЛ и АОЗ, подтвержденная повышенными по отношению к норме и общему массиву наблюдений

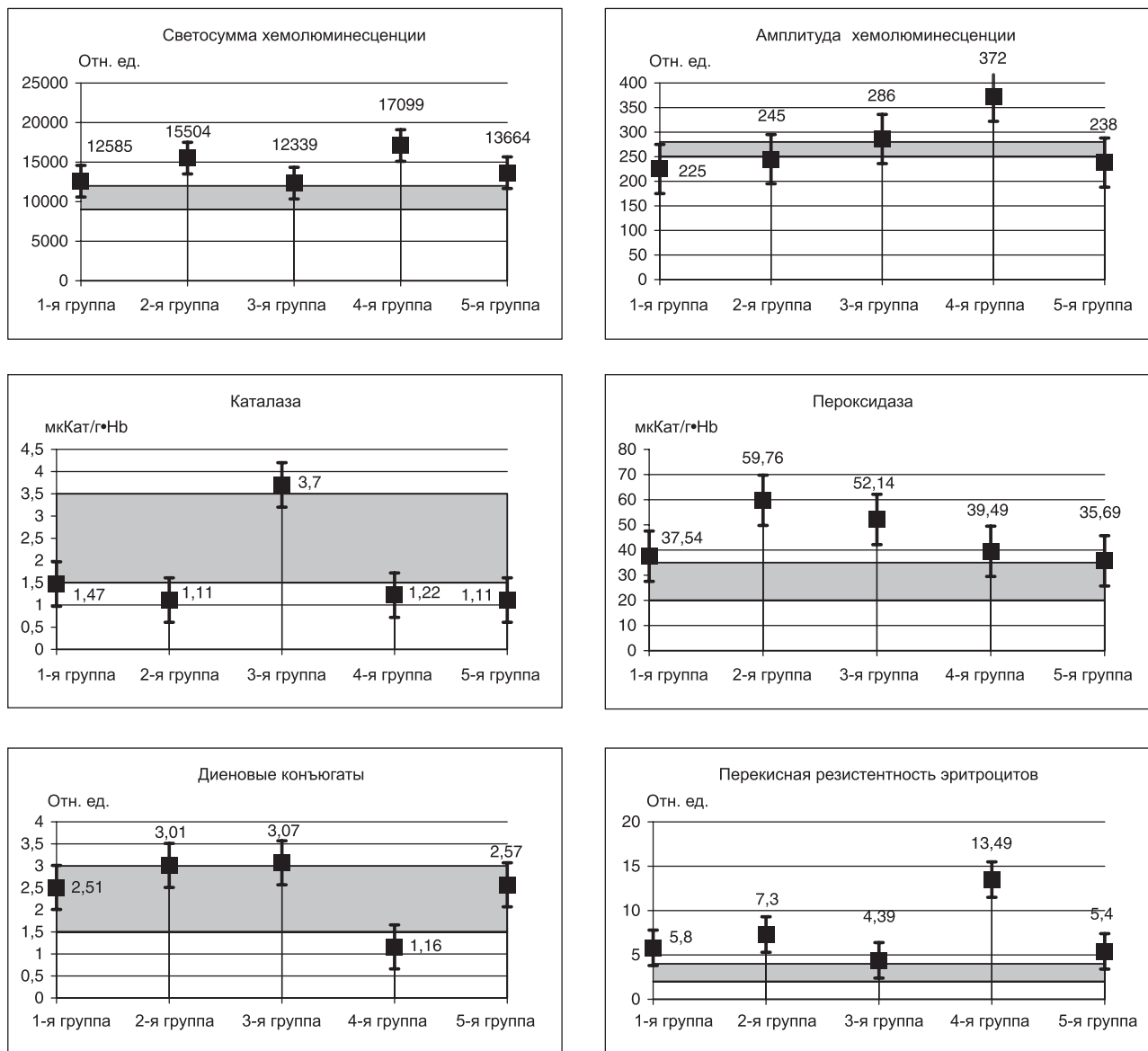


Рис. 1. Показатели ПОЛ и АОЗ в группах изучения в сравнении с нормальными величинами (границы нормальных величин выделены серым цветом)

( $n=118$ ) усредненными показателями пероксидазы и светосуммы ХЛ на фоне снижения каталазы ниже нормальных величин, может косвенно свидетельствовать о высокой интенсивности развития атеросклеротического процесса.

С учетом незначительности выборки, данные 3-й группы мы решили объединить с данными 1-й группы, рассчитав усредненные показатели липидного обмена, ПОЛ и АОЗ в этой группе ( $n=57$ ), обозначенной как группа больных с внецеребральной локализацией острых фатальных сосудистых процессов. Оказалось, что эти усредненные показатели практически полностью совпадали с таковыми, полученными при изучении только 1-й группы. Содержание общих липидов, например, равнялось, соответственно,  $6,78 \pm 0,19$  и  $6,96 \pm 0,22$  ммоль/л,

БЛП —  $7,16 \pm 0,2$  и  $7,3 \pm 0,23$  ммоль/л, ТГ —  $3,17 \pm 0,09$  и  $3,2 \pm 0,09$  ммоль/л, светосуммы ХЛ —  $12559,37 \pm 391,1$  и  $12585,2 \pm 390,14$  отн. ед., пероксидазы —  $39,07 \pm 1,13$  и  $37,54 \pm 1,16$  мкКат/г•Нб, ПРЭ —  $5,65 \pm 0,16$  и  $5,8 \pm 0,18$  отн. ед., осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ) —  $22,69 \pm 0,65$  и  $22,257 \pm 0,69$  отн. ед., диеновых конъюгат —  $2,57 \pm 0,07$  и  $2,51 \pm 0,008$  отн. ед. Только усредненный уровень каталазы в объединенной группе изучения был слегка повышен в сравнении с таковым в 1-й группе — соответственно,  $1,704 \pm 0,05$  и  $1,47 \pm 0,04$  мкКат/г•Нб. Таким образом, состояние липидного обмена, ПОЛ и АОЗ в ситуации фатальной церебральной сосудистой катастрофы значительным образом отличается от такового в аналогичной же острой сосудистой ситуации, но связанной с внеце-

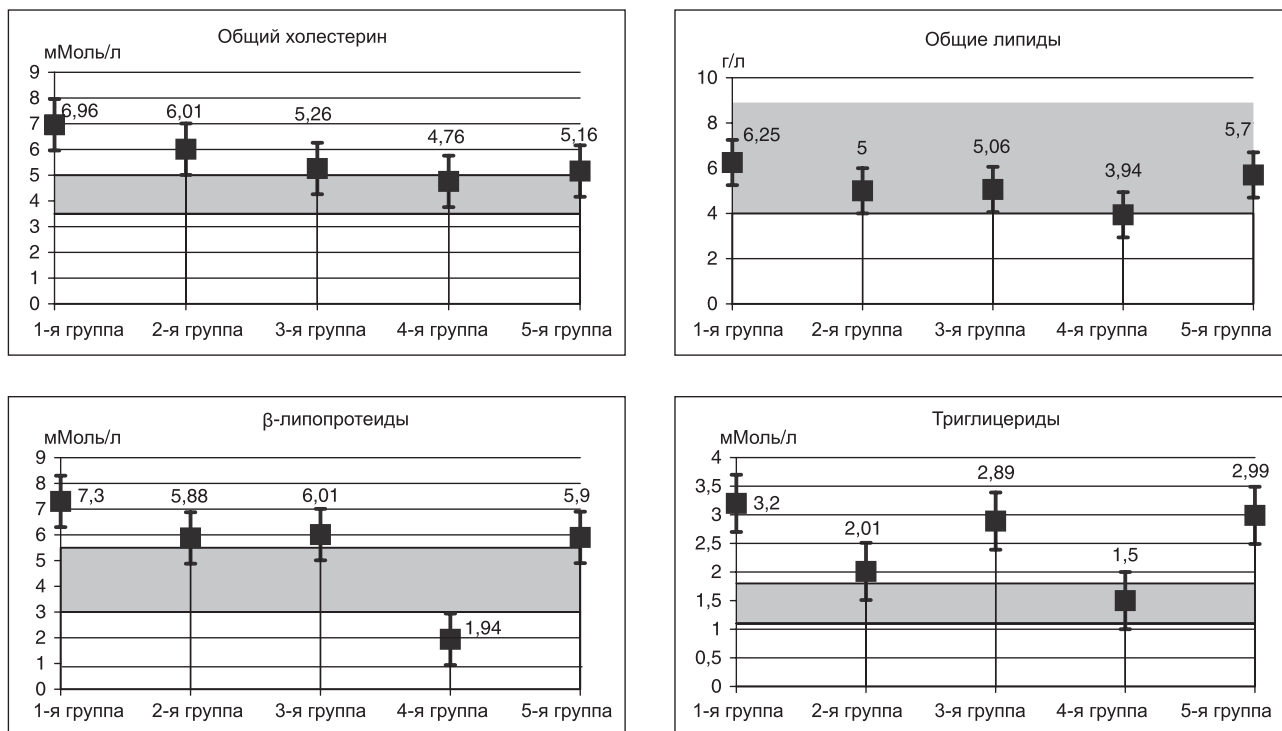


Рис. 2. Показатели липидного обмена в группах изучения в сравнении с нормальными величинами (границы нормальных величин выделены серым цветом)

ребражной локализацией фатального сосудистого процесса. Полученные данные, свидетельствующие об особой тяжести острого церебрального сосудистого поражения по отношению к острым сосудистым катастрофам иной локализации, могут иметь не только теоретическое значение, но и использоваться в качестве дифференциально-диагностических тестов и в прогнозировании исхода заболевания.

Нам показалось интересным определить возможное влияние ишемического очага в головном мозге на показатели липидного обмена, ПОЛ и АОЗ вне зависимости от остроты цереброваскулярного процесса. Для проведения данного сравнительного анализа была выбрана группа из 25 больных, которые в отдаленном периоде, от 1 года до 2,5 лет от летального исхода, перенесли ишемические инсульты, но погибли затем от иной сердечно-сосудистой патологии, поэтому на основании причин летальности входили в основном в 1-ю группу изучения. Усредненные показатели, определенные у представителей данной выделенной группы, сравнивались с аналогичными, полученными при обследовании больных 2-й группы, умерших от острых цереброваскулярных катастроф (рис. 3 и 4).

Усредненные показатели ПОЛ/АОЗ, полученные у представителей выделенной группы, полностью отличались от аналогичных среди данных 2-й группы, а по некоторым позициям — от показателей, полученных у больных 1-й группы в целом ( $n=51$ ). Так, на-

пример, показатели светосуммы ХЛ, амплитуды ХЛ и каталазы среди представителей выделенной группы оказались отчетливо сниженными как по сравнению таковыми у больных 2-й группы, так и 1-й ( $p<0,05$ ), показатели ПРЭ — наоборот, выше ( $p<0,01$ ), чем в 1-й и 2-й группах. Показатели содержания пероксидазы, среднемолекулярных пептидов, а также общих липидов, как показателя, коррелирующего с показателем диеновых конъюгат, в выделенной группе занимали промежуточное положение между таковыми у пациентов 1-й и 2-й групп, показатели содержания фибриногена вплотную приблизились к аналогичным у пациентов 1-й группы (соответственно,  $355,2\pm 18,47$  и  $357,7\pm 11,09$  мг %), а ретикулоцитоз ( $6,6\pm 0,34$ ) был значительно более выраженным, чем в 1-й и 2-й группах (соответственно,  $5,114\pm 0,16$  и  $4,47\pm 0,25$ ), что может свидетельствовать о достаточном напряжении иммунных, защитных механизмов, несмотря на некоторое снижение показателей ПОЛ/АОЗ. Таким образом, сам факт присутствия ишемического очага, пусть даже значительного по своим размерам, в веществе головного мозга не может привести к тем изменениям состояния ПОЛ/АОЗ, которые были зарегистрированы у больных с острой цереброваскулярной катастрофой, и в этом плане именно последняя представляется особенно неблагоприятной среди всех возможных вариантов сосудистых патологических процессов. С другой стороны, присутствие

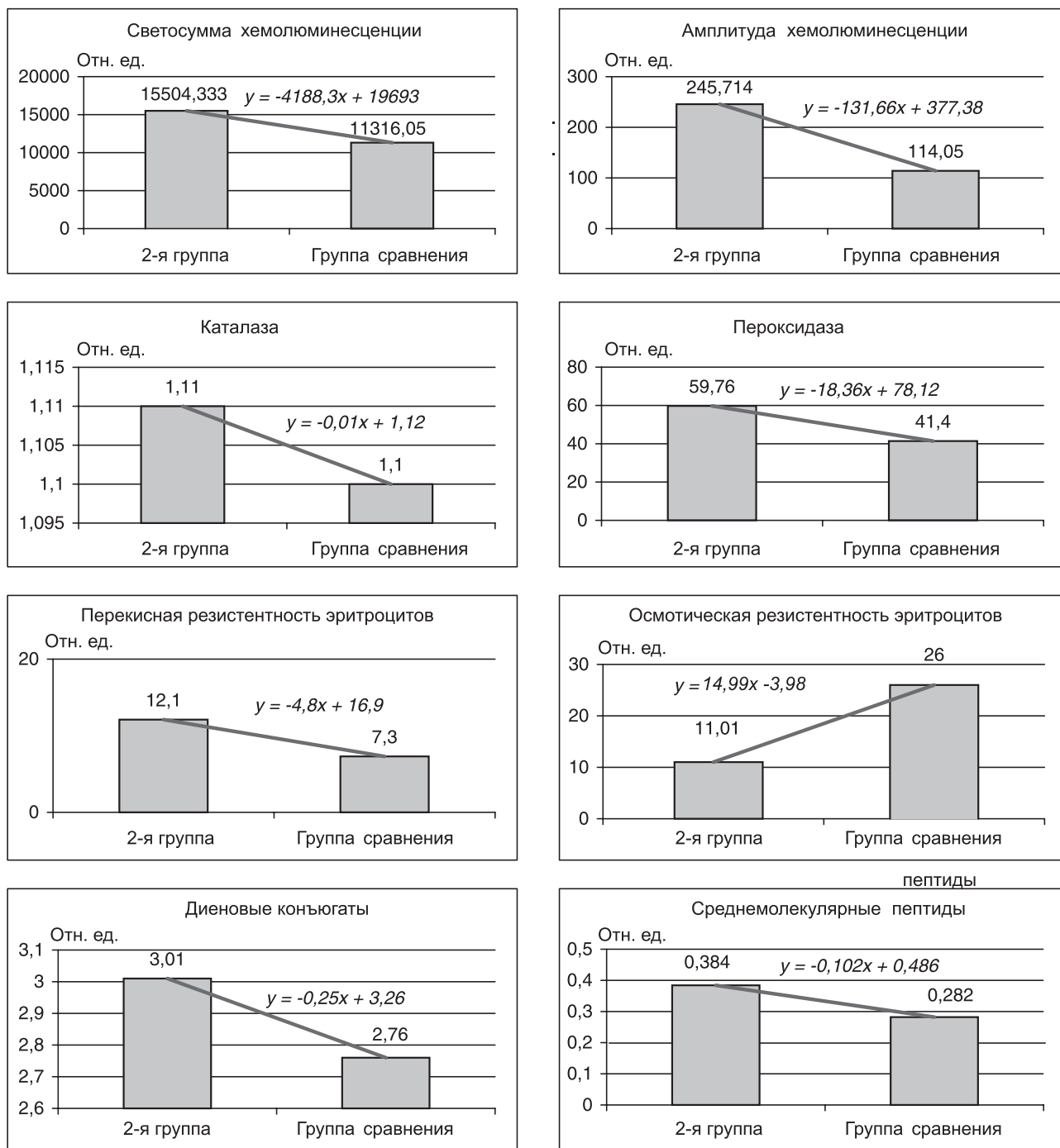


Рис. 3. Сравнительные показатели ПОЛ и АОЗ во 2-й группе и группе сравнения

давно сформированного ишемического очага в структурах головного мозга может являться фактором, в определенной степени способствующим некоторому истощению процессов ПОЛ/АОЗ, которые даже в случаях с иными внецеребральными сосудистыми катастрофами по ряду показателей не достигают того уровня, который фиксируется у лиц без ишемического инсульта в анамнезе. Напротив, показатели липидного обмена в сравниваемых группах практически идентичны (см. рис. 4) и, следовательно, не имеют диагностического и прогностического значения.

Для определения интегральных показателей интенсивности ПОЛ и АОЗ в сравниваемых группах дополнительно рассчитывали их коэффициенты, являющиеся суммарными интегральными показателями активности данных процессов [4]. В итоге, коэффициент ПОЛ, рассчитанный для выделенной группы, оказался равным 0,25, для 2-й группы — 0,59; коэффициенты АОЗ равнялись, соответственно, 0,37 и 0,24. Расчет подтвердил статистическую достоверность ( $p < 0,05$ ) повышения ПОЛ и снижения уровня АОЗ у лиц с фатальными цереброваскулярными

катастрофами по отношению к лицам с присутствием только «старого» церебрального ишемического очага.

Среди всего массива результатов привлекают внимание умеренно повышенные показатели светосуммы ХЛ, ПРЭ, ОРЭ, пограничные — пероксидазы, сниженные — каталазы у пациентов 5-й группы,  $n=12$  (погибших в результате прогрессирующей бронхолегочной патологии). При этом снижение каталазы, представляющееся наиболее значимым из всего комплекса результатов обследований, в сочетании с некоторым повышением СОЭ может указывать на наличие воспалительного процесса. С другой стороны, снижение активности каталазы подтверждает возможность интенсивного течения мультифокального атеросклеротического процесса, осложненного воспалительными заболеваниями, их сочетанием, что подтверждалось клинически. В остальном ситуация представляется вполне сопоставимой с результатами обследования больных 1-й и 3-й групп, у которых, так же как у пациентов 5-й группы, в комплексе заболеваний присутствовали как ИБС, так и ишемическая болезнь мозга.

Совсем иначе обстояло дело с больными 4-й группы ( $n=27$ ), погибшими вследствие злокачественных новообразований, хотя и в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Обращает на себя внимание отчетливое отклонение результатов обследований у больных 4-й группы от всего массива наблюдений в целом и от аналогичных результатов, полученных при обследовании представителей других выделенных групп.

В 4-й группе отмечены наиболее высокие показатели светосуммы и амплитуды ХЛ, ПРЭ, ОРЭ и наиболее низкие показатели диеновых конъюгат. В то же время ферменты АОЗ каталаза и пероксидаза не столь «ярко», как можно было бы предположить, реагируют на отчетливое повышение активности ПОЛ, оставаясь даже на более низком уровне, чем в случаях фатальной острой цереброваскулярной (пероксидаза) и коронарной (каталаза) патологии. При этом у больных 4-й группы, по сравнению с остальными, отмечается резкое падение уровня общих липидов, ОХС, БЛП, ТГ, фибриногена при значительном же повышении содержания среднемолекулярных пептидов, ретикулоцитов и нарастания СОЭ. Отмечается также умеренное снижение уровня гемоглобина ( $Hb$ ). Ситуация в целом, например по показателям СОЭ, ретикулоцитоза,  $Hb$ , среднемолекулярных пептидов, оказалась достаточно характерной для злокачественного опухолевого процесса. Но при этом отчетливое повышение показателей ХЛ, ПРЭ и ОРЭ, сочетающееся с отсутствием

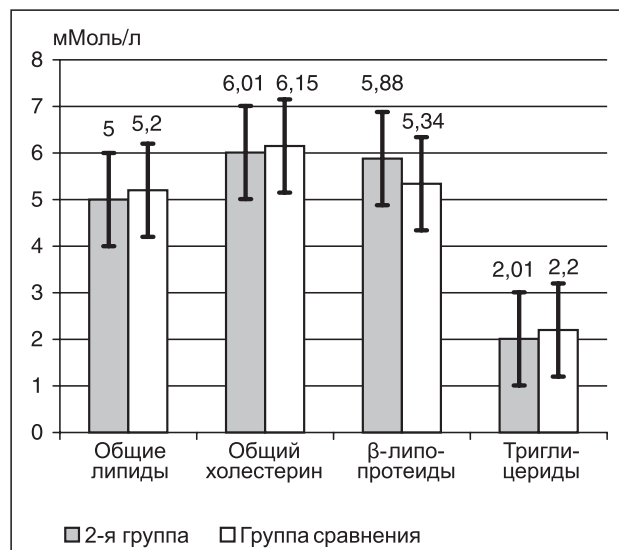


Рис. 4. Сравнительные показатели липидного обмена во 2-й группе и группе сравнения

адекватной реакции со стороны ферментов АОЗ каталазы и пероксидазы и с падением уровня диеновых конъюгат, заставляет предположить, с одной стороны, истощение процессов АОЗ у больных с финальными стадиями онкологического процесса, с другой — некоторую активацию процессов ПОЛ. Нам кажется, что полученные различия можно использовать, в том числе, в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия между тяжелой сердечно-сосудистой и опухолевой патологией. Дифференциальной диагностике способствуют также относительно низкие показатели содержания фибриногена и липидов у больных 4-й группы, что свидетельствует, с одной стороны, о незначительной выраженности атеросклеротического процесса, которая была подтверждена нами морфометрически, с другой — о возможности влияния феномена «перекрестной резистентности», при которой онкологическая патология, особенно на конечном этапе своего развития, приводит к достаточно характерной для нее ситуации гемодилюции, которая в определенной мере объясняет еще большее снижение содержания фибриногена и липидов у онкологических больных.

## Выводы

Таким образом, проведенные исследования указывают на отчетливые различия состояния ПОЛ и АОЗ системы крови как при разных сердечно-сосудистых патологиях, так и при разных их сочетаниях с иными заболеваниями, в частности с онкологическими. Интересным представляется факт получения результатов исследований в финальной стадии заболеваний,

непосредственно перед наступлением летального исхода. При этом, несмотря на неспецифический характер изменения параметров ПОЛ и липидного обмена, выявляются определенные тенденции. Так, наиболее «агрессивный» характер изменений ПОЛ прослеживается в группах больных, погибших от острых цереброваскулярных катастроф, в первую очередь от ишемического инсульта. Это косвенно может свидетельствовать о наивысшей интенсивности развития мультифокального атеросклеротического процесса, а может быть, и служить прогностическим критерием возможности развития инсульта. Напротив, у больных, погибших от острых же сосудистых катастроф, но внецеребрального, преимущественно коронарного генеза, процессы ПОЛ истощены, ферменты АОЗ уже не могут выполнять защитных функций, их активность медленно угасает. При этом показатели атерогенности липидов достаточно высоки, и этот факт находится в противоречии с существующим мнением о том, что процессы ПОЛ должны находиться в прямой корреляционной зависимости от показателей липидного спектра крови. Подобного же рода ситуация наблюдается у больных, погибающих в результате хронической легочной патологии, и это понятно, так как в условиях полиорганной недостаточности, хронической гипоксии ПОЛ и АОЗ уже не могут не только реагировать, но и корректировать биохимические нарушения. В случаях присоединения к сердечно-сосудистой патологии тяжелого онкологического процесса система ПОЛ активизируется, но при этом отмечается отчетливое истощение АОЗ. Данные тенденции могут быть связаны с высоким уровнем характерной для

опухолевого роста эндогенной интоксикации у такого рода больных, ориентировочным показателем выраженности которой является содержание в крови среднемолекулярных пептидов. Вовлечение аутоиммунных механизмов в патологический процесс в определенной степени также может обусловить выявленные реакции со стороны ПОЛ/АОЗ.

## Литература

1. Гусев В. А. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 41–49.
2. 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.
3. 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. Вып. 10. С. 64–68.
4. Ястребов А. П., Мещанинов В. Н. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. Екатеринбург: Уральский следопыт, 2005.
5. Anderson K. M., Castelli W. P., Levy D. Cholesterol and mortality: 30-years of follow-up from the Framingham Study // J.A.M.A. 1987. Vol. 257. P. 2176–2180.
6. Harman D. Free radical theory of aging // Age. 1979. Vol. 2. P. 15–36.
7. Kronmal R. A. Total cholesterol levels and mortality as a function of age. A report based on the Framingham data // Arch. intern. Med. 1993. Vol. 153. P. 1065–1073.
8. Salmond C. E., Beaglehole R., Prior I. A. M. Are low cholesterol values associated with excess mortality? // BMJ. 1985. Vol. 290. P. 422–424.
9. Simonian N. A., Coyle J. T. Oxidative stress in neurodegenerative diseases // Ann. Rev. pharmacol. toxicol. Palo Alto (Calif.), 1996. Vol. 36. P. 83–106.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 176–184

*T. A. Borovkova, V. S. Myakotnykh, V. N. Meschaninov*

### THE FINAL STATE OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDATION ACTIVITY IN BLOOD SYSTEM OF ELDERLY PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Ural State Medical Academy, Clinical Psycho-neurological Hospital for War Veterans of Sverdlovsk Region, 25 ul. Soboleva, Yekaterinburg 620905, Russia; e-mail: tborovkova@yandex.ru

The state of lipid peroxidation and antioxidation activity in blood system of 118 elderly patients with some forms of cardiovascular pathology was analyzed 2–4 days before death due to various causes — cardiovascular, cerebrovascular, malignant tumours. Distinct differences in the state of lipid peroxidation and antioxidation activity in blood system was revealed as regards to some forms of cardiovascular pathology and combinations of cardiovascular pathology with other diseases, in particular malignant tumours. Most aggressive changes of indexes in the lipid peroxidation were registered in patients with ischemic strokes. Exhaustion of the lipid peroxidation and slow downfall of the antioxidation activity was registered in patients with non-cerebral cardiovascular pathology. High activity of the lipid peroxidation and exhaustion of the antioxidation activity was registered in patients with combinations cardiovascular pathology and malignant tumours. These changes of indexes can be used as criteria of the differential diagnosis and the prognosis.

**Key words:** peroxidation, antioxidation activity, cardiovascular pathology

*В. Н. Шабалин*

## ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В УСЛОВИЯХ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ДЕМОГРАФИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Российский геронтологический научно-клинический центр Минздравсоцразвития РФ 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, 16;  
e-mail: shabalin.v.n@mail.ru

В статье дан критический анализ положения дел в гериатрической службе Российской Федерации. Отмечено, что гериатрическая служба представлена широкой сетью учреждений разной функциональной направленности и специализации: оказывающие медико-социальную помощь пожилым пациентам на дому, в амбулаторных и стационарных условиях. При этом территориальное распределение учреждений неравномерное и не всегда соответствует фактическим потребностям региона. Гериатрическая служба имеет не вполне удовлетворительную правовую базу. Она не располагает вертикальными управленческими связями, а горизонтальные связи носят, главным образом, инициативные, фрагментарные формы. Штатное обеспечение службы не имеет стандартизации, должности врача-гериатра не введены в штатное расписание лечебно-профилактических учреждений. Подготовка кадров врачей-гериатров осуществляется лишь в некоторых учебных заведениях, а специалисты среднего звена, фактически, нигде не готовятся. Все эти недостатки создают определенное напряжение в медико-социальном обслуживании населения старших возрастных групп и не позволяют использовать потенциал гериатрической службы в полном объеме. В статье предлагаются некоторые варианты по выходу из сложившейся ситуации.

**Ключевые слова:** демографическое старение, гериатрическая служба, медико-социальная помощь, учреждения гериатрического профиля

*Современная демографическая ситуация несет две важнейших новости: одна плохая — человечество молодеть не будет; вторая хорошая — человек при этом будет жить дольше.*

Важнейшим демографическим феноменом на рубеже XX—XXI вв. явилось глобальное увеличение продолжительности жизни населения и, как следствие, адекватный рост доли пожилых людей в общей популяции населения стран всего мира. Темп прироста пожилого населения значительно опережает темп прироста всего населения. При этом, чем старше возрастная группа, тем интенсивнее растет ее численность. Резкое постарение населения яв-

ляется важнейшей социальной проблемой, которая оказывает значительное влияние на экономические, производственные и общественные отношения современного мира, а качество решения этой проблемы во многом определяет организация геронтологической службы [2, 24].

Многообразие процессов, влияющих на старение организма человека, диктует необходимость формирования комплекса государственных и межгосударственных мер по профилактике патологии старения, мер по обеспечению динамического соответствия приспособительных возможностей организма человека с естественными и антропогенными изменениями окружающей среды.

Вместе тем, цивилизованным обществом еще не полностью осознана сущность старения, значение этого процесса в эволюционном развитии человечества. Прежде всего, старение представляет собой физиологический акт, неизбежный фактор развития организма. Жизнь не может протекать без старения; старение — наиболее фундаментальный биологический процесс, который определяет все остальные категории онтогенетической трансформации живого существа. Старение и развитие — это двуединый, неразрывный процесс. Так же как жизнь индивида не может существовать без смерти, а смерть без жизни, так и его развитие не может проходить без старения. При этом старение занимает не конечный этап, а всю область жизни индивида между полюсами его зарождения и смерти. Как это ни покажется парадоксальным, но интенсивность процессов старения гораздо выше в молодые годы, чем в пожилом и старческом возрасте.

Особо важный элемент в глобальности проблемы старения состоит в том, что стареет не только индивид и даже не биологический вид, а вся биосфера в целом. При этом именно процесс старения определя-

ет развитие биосферы, то есть интегральное развитие жизни на Земле.

Понимание учеными, политическими деятелями и населением сущности биологии старения, роли старения в развитии жизни, в развитии человека, в решении экономических и социальных проблем, в целом, позволит создать общество возрастной гармонизации, в котором будут рационально использоваться духовные, физические и интеллектуальные ресурсы разных возрастных групп населения, где пожилой человек будет занимать наиболее достойное место.

**Государственная политика РФ в отношении населения старших возрастных групп** в настоящее время имеет неоправданно узкую направленность — создание условий существования пожилого человека на минимальном физиологическом уровне. Вместе с тем, проблемы пожилых отличаются многогранностью и требуют принятия комплексных мер по улучшению всех показателей качества жизни.

Следует признать, что медико-социальная политика по отношению к пожилым гражданам нашей страны на сегодняшний день страдает бессистемностью и ограничивается рядом краткосрочных мер, в то время как данный раздел политической концепции должен формироваться как важный элемент национальной проблемы, с учетом ее ближайшей и отдаленной перспективы.

Возникающие проблемы в связи с прогрессирующим демографическим старением заставляют учитывать политические, экономические, социальные, духовные и культурные составляющие качества жизни пожилого человека на уровне управленческих решений всех ступеней власти. Дезинтеграция государственных и общественных действий, чрезмерное внимание к изолированным проблемам старения в отрыве от их общего комплекса является серьезным препятствием для эффективного осуществления адекватной стратегии в области обеспечения здорового старения [39].

Традиционно пожилые люди всегда пользовались привилегированным статусом, уважением и вниманием. Однако в настоящее время эти традиции все больше игнорируются и разрушаются. Преодолению таких патологических тенденций во многом будет способствовать возрождение в обществе атмосферы, в которой отход младших от опеки над старшими и непочтительное к ним отношение рассматриваются как серьезное нарушение моральных устоев, как безнравственное поведение, неотвратимо вызывающее социальное отторжение и порицание [21].

Государственная политика России в отношении пожилых, в известной степени, учитывает соответ-

ствующие международные тенденции. В 2002 г. в Мадриде состоялась 2-я Ассамблея ООН по старению, на которой был принят, подписан всеми странами — членами ООН так называемый Мадридский международный план действий по старению. Смысловая основа плана нацеливает мировое сообщество на то, чтобы обеспечить каждому человеку безопасную и достойную старость вместе с возможностью продолжать участвовать в жизни общества в качестве полноправного гражданина. План концентрирует свое внимание на трех приоритетных направлениях: пожилые люди и развитие общества; здоровье и благосостояние в пожилом возрасте; условия, способствующие и поддерживающие индивидуальное развитие человека в течение всей его жизни [23, 32].

Что касается так называемой проблемы «демографической нагрузки», то элементарный анализ показывает ее искусственную аггравацию. Безусловно, демографическое старение является одним из важных факторов, определяющих структуру рабочей силы [33]. Вместе с тем, многочисленные экспертные оценки показывают, что возможность самореализации служит для пожилых людей необходимым условием продления активной, качественной жизни и здорового старения. Выход на пенсию для тех, кто имеет высокий трудовой потенциал и способен продолжать продуктивную профессиональную деятельность, является мощным стрессовым фактором и может значительно снизить жизнеспособность таких людей.

Несмотря на то, что многие представители позднего возраста работают очень продуктивно, и финансовая отдача от их труда во много раз превосходит затраты на него, работодатели придерживаются политики возрастной дискриминации. Экспертные оценки проблемы труда показывают, что профессиональная самореализация в позднем возрасте до сих пор рассматривается как отклонение от нормы [19].

В то же время, низкая рождаемость и высокая болезненность детей ведут к тому, что экономические проблемы начинают все в большей степени решаться населением средних и старших возрастных групп. Использование трудовых ресурсов пожилого населения должно осуществляться в разных направлениях, начиная от политических решений, формирования системы конкурентного отбора независимо от возраста претендентов, создание условий сохранения опытных кадров в руководящих экономических и государственных структурах, оптимальное поддержание принципа преемственности поколений до формирования на рынке труда разных методов привлечения к трудовой деятельности пожилых — таких, например,

как неполный рабочий день, временная работа, консультирование и т. д. [18].

Начиная с 60-х гг. прошлого столетия, доминанта моделей медицинского и социального сервиса пожилых людей в России и ряде других стран принудительно закрепляет их зависимость от посторонней помощи, неспособность ухаживать за собой. Напротив, современные социальные, экономические и культурные тенденции нацеливают пожилых людей на продолжение профессиональной деятельности [26].

**Правовая база геронтологической службы**, в первую очередь, определяет возможности и качество ее работы. Законодательное закрепление прав, обеспечивающих физиологическое старение, должно войти в число приоритетов государственной политики. Необходимо, чтобы права, гарантирующие физиологическое старение, учитывали насущные социальные, экономические, духовные, психологические и физиологические потребности пожилых людей. В настоящее время гериатрическая служба в своей деятельности опирается на ряд важнейших законодательных актов.

Прежде всего, необходимо подчеркнуть ключевое значение принципов ООН в отношении пожилых людей, принятых Генеральной ассамблеей ООН 16 декабря 1991 г., резолюция 46/19. В 1992 г. ООН определила практическую стратегию на десятилетие, озаглавленную «Глобальные цели по проблемам старения на период до 2001 года».

Что касается внутренних документов, работа геронтологической службы, в первую очередь, опирается на «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», утвержденные Верховным Советом Российской Федерации 22 июля 1993 г. за № 5487-1. Статья 20 данного документа полностью посвящена правам граждан на медико-социальную помощь: граждане при заболевании, утрате трудоспособности и в иных случаях имеют право на медико-социальную помощь, которая включает в себя профилактическую, лечебно-диагностическую, реабилитационную, протезно-ортопедическую и зубопротезную помощь, а также меры социального характера по уходу за больными, нетрудоспособными и инвалидами.

В статье 12 Федерального закона «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов» от 2 августа 1995 г. № 122-ФЗ прописаны права граждан пожилого возраста и инвалидов, проживающих в стационарных учреждениях социального обслуживания, в части оказания ухода, первичной медико-санитарной и стоматологической помощи. Социально-медицинское обслу-

живание на дому выделено в отдельную статью 18, согласно которой оно осуществляется специализированными отделениями [9].

Основой проводимых в отрасли преобразований, направленных на реформирование здравоохранения, стала «Концепция развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации», одобренная Правительством Российской Федерации в 1997 г. Одним из основных направлений реформы, заложенной в Концепции, является структурная перестройка отрасли в условиях рыночной экономики и перехода к медицинскому страхованию [34].

Приказом Минздрава России № 297 от 28.07.99 г. «О совершенствовании организации медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возраста в Российской Федерации» перед органами управления здравоохранением субъектов РФ была поставлена задача создания гериатрической службы как целостной системы оказания медицинской помощи пожилым: развитие сети гериатрических центров, больниц, госпиталей для ветеранов войн, создание отделений медико-социальной помощи пожилым в амбулаторно-поликлинических учреждениях для проведения больным старших возрастных групп и инвалидам лечебно-реабилитационных мер, в том числе на дому, подготовка врачебных и средних медицинских кадров для этих учреждений. Однако фактически Приказ не был реализован, значительных изменений профиля лечебных учреждений и увеличения числа гериатрических коек, несмотря на проводимую реструктуризацию стационаров, не произошло [6].

Данным Приказом в номенклатуру врачебных специальностей включена гериатрия, утверждено положение о враче-гериатре. В порядке выполнения Приказа в десяти вузах, на факультетах усовершенствования врачей организованы кафедры геронтологии и гериатрии, ведется последипломная подготовка врачей и среднего персонала по геронтологии и гериатрии. Вместе с тем, число специалистов, имеющих сертификат по гериатрии, еще крайне недостаточно.

Коллегия Министерства здравоохранения России в марте 2001 г. рассмотрела вопрос «О ходе реализации Концепции развития здравоохранения и медицинской науки, задачах на 2001–2005 годы и на период до 2010 года». Решением данной коллегии определена в качестве приоритетной задачи на период до 2010 г. борьба с болезнями людей старческого и пожилого возраста, как имеющими особую значимость в связи с демографической ситуацией в России, и указано на необходимость разработки отраслевой программы «Здоровье старшего поколения». Данная программа была разработана Российским НИИ ге-

ронтологии Министерства здравоохранения и социального развития России совместно с другими профильными учреждениями, однако до настоящего времени она не получила официального статуса.

Государство гарантирует гражданам пожилого возраста и инвалидам возможность получения социальных, в том числе медико-социальных, услуг (независимо от каких-либо обстоятельств). Они включены в перечни гарантированных государством социальных услуг, которые теперь, при упразднении федерального перечня в соответствии с Федеральным законом от 22 августа 2004 г. № 122-ФЗ, должны утверждаться только региональными органами исполнительной власти с учетом потребностей населения. В развитие Федерального закона от 22.08.2004 № 122-ФЗ принят приказ Минздравсоцразвития РФ от 22 ноября 2004 г. № 255 «О порядке оказания первичной медико-санитарной помощи гражданам, имеющим право на получение набора социальных услуг». Однако и Закон, и Приказ внесли больше элементов деформации, нежели конструктивных форм организации гериатрической службы.

До сих пор остается нерешенным ряд важнейших вопросов в организации гериатрической службы: нет приказа о создании гериатрической службы на уровне Минздравсоцразвития РФ; не введена внештатная должность главного геронтолога/гериатра Минздравсоцразвития РФ; нет гериатрических учреждений в номенклатуре учреждений системы Минздравсоцразвития РФ; не была полностью профинансирована и поэтому не выполнена федеральная целевая программа «Старшее поколение», принятая постановлением правительства России № 1090 от 28 августа 1997 г. (формально Программа работала до 2004 г., она предусматривала создание широкой сети гериатрических больниц, больниц сестринского ухода, геронтологических и геронтопсихиатрических центров, хосписов, домов-интернатов малой вместимости, отделений милосердия, домов ночного пребывания и других учреждений, организацию и развитие отделений медико-социальной помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях, специализированных гериатрических отделений многопрофильных больниц, решение вопросов рационального питания лиц старших возрастных групп, выполнение ряда других, принципиально важных задач по улучшению положения пожилого населения страны [25, 30]); отраслевая научно-исследовательская программа «Медицинский мониторинг и реабилитация лиц пожилого возраста» (1999—2001 гг.) фактически не финансировалась изначально и прекратила свое существование, не решив поставленных задач.

Особо следует отметить, что в перечне направлений Государственной научно-технической программы «Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении» отсутствует раздел, определяющий решение проблем здравоохранения людей пожилого возраста.

До настоящего времени в России не создана вертикаль организации гериатрической помощи пожилому населению, которая должна представлять совокупность органов государственной власти РФ, субъектов РФ, органов местного самоуправления, государственных и негосударственных учреждений и организаций, решающих вопросы правового обеспечения, планирования, финансирования, координации и контроля медико-социальной помощи пожилым [27].

**Структура геронтологической службы РФ**, несмотря на отсутствие официальных документов, утверждающих ее статус *de jure*, существует *de facto*. Она начала формироваться после распада СССР, когда стали создаваться новые научно-исследовательские, образовательные и практические структуры геронтологического профиля.

Проблема организации медико-социального обслуживания пожилых людей является многоплановой, непосредственно связанной с демографией, общей и социальной геронтологией, гериатрией, теорией и методологией социальной [7]. В настоящее время в каждом регионе имеется базовый гериатрический центр, обеспечивающий организационно-методическое руководство деятельностью медицинских, социально-медицинских учреждений по оказанию гериатрической помощи населению. В амбулаторно-поликлинических учреждениях создаются специализированные отделения медико-социальной помощи для проведения больным старших возрастных групп, особенно инвалидам пожилого возраста, лечебно-реабилитационных мер, в том числе на дому. В сети учреждений медико-социального обслуживания населения работают стационарные геронтологические центры и геронтопсихологические центры [14].

Лица пожилого и старческого возраста используют значительные ресурсы здравоохранения, однако потребность в получении ими квалифицированной медицинской помощи на догоспитальном и стационарном этапах удовлетворяется не в полной мере [35]. Дальнейшее совершенствование медицинской помощи пожилым специалисты-геронтологи видят в реорганизации амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения — развитие широкой сети геронтологических кабинетов в составе поликлинических учреждений — либо перепрофилирование самих поликлиник общего типа в геронтологические, в случае,

если контингент обслуживаемых пациентов составляют, в основном, пожилые люди [38].

**Медико-социальное обслуживание пожилых пациентов на дому** в настоящее время рассматривается как наиболее перспективная форма [22]. На этапе становления надомной службы в системе социальной защиты населения (конец 80-х гг. прошлого столетия) поддержка пожилых людей ограничивалась предоставлением им, преимущественно, социально-бытовых услуг. В последующем, в 90-х гг., с нарастанием финансово-экономических проблем в стране, в системе здравоохранения, в Российском обществе Красного Креста, вопросы надомного медицинского ухода за пожилыми людьми в большинстве регионов страны стали постепенно передаваться органам и учреждениям социальной защиты населения [3].

Отправным моментом создания сети медико-социальных подразделений нестационарного типа явилось утверждение Министерством социальной защиты населения РФ в 1993 г. Примерного положения о Центре социального обслуживания (ЦСО) и в 1994 г. — Примерного положения об отделении специализированной помощи на дому. В 1995 г. это направление деятельности органов и учреждений системы социальной защиты населения было закреплено федеральным законом от 2 августа 1995 г. № 122-ФЗ «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов» и федеральным законом «Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации» от 10 декабря 1995 г. № 195-ФЗ [11].

На данные отделения были возложены функции по оказанию на дому социально-медицинских услуг гражданам пожилого возраста и инвалидам, страдающим психическими расстройствами (в стадии ремиссии), туберкулезом (за исключением активной формы) и тяжелыми заболеваниями (в том числе онкологическими) в поздних стадиях. Эти услуги были включены и в федеральный перечень гарантированных государством социальных услуг, предоставляемых гражданам пожилого возраста и инвалидам государственными и муниципальными учреждениями социального обслуживания, утвержденный постановлением правительства Российской Федерации от 25 ноября 1995 г. № 1151 [42].

Однако фактически активное формирование сети отделений надомного медико-социального обслуживания пожилых людей и инвалидов началось в конце 90-х гг., чему способствовало принятие Минтрудом России соответствующих постановлений (от 8 июля 1997 г. № 35 «Об утверждении Примерного положения о Центре социального обслуживания граждан

пожилого возраста и инвалидов» и от 27 июля 1999 г. № 32 «Об утверждении Методических рекомендаций по организации деятельности государственного (муниципального) учреждения “Комплексный центр социального обслуживания населения”»).

В обоих документах даны подробные рекомендации по организации работы специализированных отделений социально-медицинского обслуживания (ОСМО) на дому пожилых людей и инвалидов. По состоянию на 01.01.04 г. в специализированных отделениях работали 9012 медицинских сестер, что, кстати, в 4,5 раза больше, чем в Службе милосердия Российского общества Красного Креста, десятки лет традиционно занимающейся патронажем нуждающихся в уходе пожилых людей.

Системный, интегрированный подход к оказанию надомных медико-социальных услуг четко представлен в деятельности инновационной службы «Хоспис на дому». Первая такая служба в России была создана в 1996 г. в структуре Управления социальной защиты населения администрации г. Дубны Московской области для оказания помощи онкологическим больным и их семьям. В настоящее время помощь в хосписе получают и пациенты с другими тяжелыми заболеваниями (инфаркт миокарда, инсульт, инсулинозависимый сахарный диабет) в терминальной стадии.

По опыту г. Дубны, аналогичные структуры начали функционировать в других городах России. Примерное штатное расписание хосписа включает в себя должности заведующего отделением, его заместителя — врача-гериатра (геронтолога) и персонала: 5 «команд посещения» (каждая «команда» состоит из врача, процедурной медсестры, социального работника и младшей медсестры). Всего в «хосписе на дому» работает 25 сотрудников, которые обслуживают до 30 клиентов. Каждая «команда посещения» ежедневно оказывает помощь 3–5 инкурабельным больным. За год через отделение «проходит» более 100 клиентов [5].

Практика создания надомных хосписных служб показала: инкурабельные больные получают медицинскую помощь в виде симптоматического лечения и комплекс социальных услуг, оставаясь в привычных домашних условиях; члены семей пациентов получают возможность выйти на работу; лечебно-профилактические учреждения не занимают больничные койки пациентами по уходу, уменьшается количество вызовов «скорой помощи» и обращений в поликлиники.

Но, несмотря на, казалось бы, так необходимую населению и несложную в организационном отношении технологию, «хосписы на дому» не по-

лучили широкого распространения в нашей стране. Определенная часть регионов не видит особой разницы между ОСМО и «хосписами на дому», а другая, по всей вероятности большая, просто не смогла преодолеть финансовые и ведомственные барьеры при попытке решения данной проблемы.

Для того, чтобы как-то, хотя бы частично, компенсировать отсутствие постоянного надомного социального и социально-медицинского обслуживания пожилых людей, проживающих в малых и отдаленных населенных пунктах, необходимо создавать мобильные социальные службы, в составе которых работает врач или фельдшер. Эта выстраданная жизнью технология уже довольно активно внедряется в ряде субъектов РФ (Краснодарский край, Кировская, Курганская и другие области).

Такие службы, объезжая населенные пункты по строго фиксированному графику, не только заменяют надомное обслуживание, но и, в какой-то степени, выполняют функции полустационарных структур и подразделений срочного социального обслуживания. При этом существенную роль играют медицинские сестры, так как пожилые люди чаще всего не нуждаются в постоянном наблюдении врача, а нуждаются в уходе, поддерживающем лечение и помощи в быту, которые в полной мере могут оказать средние медицинские и социальные работники [1]. Особо важное значение выездные формы работы, осуществляемые участковыми больницами, врачебными амбулаториями, ФАПами, имеют для сельских жителей [37].

На необходимость и экономическую выгоду создания нестационарных форм гериатрической помощи указывает целый ряд авторов [7, 28]. По данным О. А. Зубовой и соавт. [17], экономический эффект при использовании стационарзамещающих технологий, в частности стационара на дому, составит 81 %.

Многие авторы указывают на ведущую роль участкового врача-терапевта (семейного врача) при оказании гериатрической помощи. Помимо чисто врачебных обязанностей, он выполняет и функции психолога. Участковый врач-терапевт (семейный врач) должен обладать большими знаниями в разных областях возрастной патологии внутренних органов, хорошо ориентироваться в смежных вопросах неврологии, артрологии, эндокринологии, онкологии и ангиологии [13, 15].

**Медико-социальное обслуживание пожилых людей в полустационарных условиях** относится также к числу прогрессивных технологий. Прежде всего, здесь нужно отметить деятельность дневных стационаров — лечебных учреждений, в которых проводится обследование, лечение, уход, питание в

дневное время. Широкое использование дневных стационаров влечет за собой значительную экономию больничных расходов и может существенно улучшить доступность и качество оказания медицинской помощи пациентам старших возрастных групп. Кроме того, в условиях дневного стационара пожилой пациент в значительной степени сохранит подвижность и будет оставаться активным в семье и обществе. Для сельской местности эта форма гериатрической помощи менее приемлема из-за транспортных проблем [20].

Для полустационарных учреждений перечень гарантированных государством медико-социальных услуг содержит всего несколько пунктов: содействие в получении медико-психологической помощи, оказание санитарно-гигиенических услуг, организация лечебно-оздоровительных мероприятий и содействие в проведении реабилитационных (медицинских, социальных) мер. Все это применительно к гражданам пожилого возраста осуществляют, преимущественно, отделения дневного пребывания (ОДП), отделения временного проживания (ОВП) и социально-реабилитационные отделения (СРО), которые, как правило, функционируют при центрах социального обслуживания. Далеко не все центры социального обслуживания имеют указанные структурные подразделения: ОДП развернуты в 1169 центрах (57,7 %), ОВП — в 707 (34,9 %), а СРО — в 448 (22,1 %). Динамика развития сети указанных структур, начиная с 2000 г. (с начала статистического наблюдения), обеспечивала ежегодное нарастание их численности и мощности на 2–5 % [4].

Сеть самых молодых структурных подразделений полустационарного социального обслуживания — СРО развивается очень неравномерно. Их относительно много в Москве (41), Ростовской и Новосибирской (по 37), Саратовской (29) и Московской (25) областях и совсем нет в 42 регионах. Возможно, это связано с тем, что идеология данных отделений пока до конца не отработана, а функции четко не определены.

С каждым годом все более видное место в структуре геронтологической службы занимают социально-оздоровительные центры (СОЦ) или, как их называют в ряде регионов, социально-реабилитационные центры. По роду своей деятельности они больше похожи на стационарные санаторно-курортные учреждения. Базой для них, чаще всего, как раз и становятся бывшие санатории-профилактории, дома отдыха, пансионаты и пионерские лагеря, которые по разным причинам прекратили свою деятельность, а их поме-

щения были переданы в систему социальной защиты населения.

Эти учреждения сосредоточены, в основном, в Южном (19), Центральном и Приволжском (по 14) федеральных округах. Безусловными лидерами в развитии сети социально-оздоровительных центров являются Краснодарский край (9), Московская область (7) и Республика Татарстан (4). Большинство же регионов (62) таких центров пока еще не имеет.

**Стационарное медико-социальное обслуживание пожилых пациентов**, несмотря на развитие амбулаторных и полустационарных форм, требует дальнейшего расширения в связи с высокой потребностью пожилых в госпитализации.

Сеть стационаров медико-социального обслуживания, в которых проживают пожилые люди, на 01.01.05 г. была представлена 1278 учреждениями, из них: 56 % — дома-интернаты (ДИ) для престарелых и инвалидов (общего типа); 36 % — психоневрологические интернаты (ПНИ); 7 % — дома-интернаты милосердия (ДИМ) для престарелых и инвалидов; 2 % — геронтологические (геронтопсихиатрические) центры [16, 41].

В стационарных учреждениях социального обслуживания (СУСО) на начало 2008 г., по оперативным данным, проживали примерно 160 тыс. пожилых людей, что составляет чуть более 0,5 % от общей численности граждан старшего поколения (в странах Западной Европы — от 2 до 4 %).

В настоящее время в законодательстве закреплено право каждого пожилого человека, нуждающегося в постоянном уходе, на получение стационарного социального обслуживания, но в связи с отсутствием нормативов, по которым должны в тех или иных местностях создаваться СУСО, их размещение в целом по территории страны и субъектам Российской Федерации оказалось довольно неравномерным.

В штатных расписаниях всех СУСО, предоставляющих услуги пожилым людям, из имеющихся более 1600 должностей 985 (61,4 % от общего штата) предусмотрены для медицинского персонала и лишь 738 (0,46 % от общего штата) — для социальных работников. Должности других специалистов социального профиля (специалисты по социальной работе, психологи и логопеды) вообще не предусмотрены в основных штатных расписаниях и имеются в очень ограниченном количестве.

**Геронтологический центр — особый тип учреждения системы социальной защиты населения.** Статьей 17 (подпункт 13 пункта 1) федерального закона «Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации» от 10 декабря

1995 г. № 195-ФЗ геронтологические центры выделены в отдельную номенклатурную единицу среди типов учреждений социального обслуживания. По постановлению Министерства труда и социального развития РФ от 14 ноября 2003 г. № 76 «Об утверждении Методических рекомендаций по организации деятельности государственных и муниципальных учреждений социального обслуживания населения “Геронтологический центр”» геронтологический центр может осуществлять социальное обслуживание граждан старших возрастных групп, профилированное в соответствии с их возрастом, состоянием здоровья, социальным положением и в зависимости от степени их нуждаемости в постороннем уходе, в стационарных, полустационарных и домашних условиях [29, 31].

Геронтологические центры должны решать региональные проблемы, связанные со старением населения, как текущие, так и перспективные (с учетом демографического прогноза). Одна из обязательных функций центра — организационно-методическая работа со всеми медицинскими и социальными учреждениями геронтологического профиля в регионе. На центр должны быть возложены функции координирующего органа, обеспечивающего взаимодействие всех государственных и негосударственных региональных структур, занимающихся, в той или иной степени, проблемами пожилых людей [4].

Из всего вышесказанного напрашивается однозначный вывод: геронтологический центр должен быть проводником региональной социальной политики в отношении пожилых людей. Отсюда становится очевидным, что таких учреждений не следует создавать очень много — достаточно одного на регион, но с соответствующими полномочиями. В деятельности геронтологического центра формирование и обеспечение реализации региональной социальной политики в отношении пожилых людей первично, а предоставление медико-социальных услуг — вторично.

**Госпитали для ветеранов войн** занимают особое положение в системе гериатрической помощи. В настоящее время в РФ функционируют 64 госпиталя общей мощностью 16,7 тыс. коек. Кроме того, в лечебно-профилактических учреждениях разного уровня и профиля функционируют отделения и палаты для ветеранов войн. Госпитали расположены в 53 субъектах РФ. Во многих из них имеются поликлинические отделения, где осуществляется диспансерное наблюдение и медицинская реабилитация ветеранов [40].

В 2002 г. на базе Самарского госпиталя для ветеранов Великой Отечественной войны образована

общественная профессиональная Межрегиональная ассоциация госпиталей для ветеранов войн. В правление ассоциации, наряду с руководителями госпиталей для ветеранов войн, вошли депутаты Государственной думы РФ, руководители Российского комитета ветеранов войн и военной службы, руководители научных медицинских учреждений, российской «Медицинской газеты». Следует отметить, что в системе геронтологической помощи данная Ассоциация является наиболее эффективным звеном организационно-методического управления.

**Проблема ведомственной разобщенности в организации гериатрической службы** остается открытой. Приказ Минздрава РФ № 279 от 28.07.99 об организации в поликлинике медико-социального отделения с включением социальных работников и Постановление Минтруда РФ № 32 от 22.07.99 о введении врача в штат центра социального обслуживания (отделение дневного пребывания) представляют лишь вялую попытку поиска каналов взаимодействия.

Считается, что медицинские проблемы занимают лишь пятую часть среди общих проблем пожилого человека, остальные относятся к категории социальных. Вместе с тем, эти проблемы взаимосвязаны и взаимозависимы. Вот почему требуется принцип интеграции в деятельности учреждений здравоохранения, социального обслуживания, а также негосударственного сектора социального обслуживания. Однако государственные и муниципальные учреждения разных систем в большинстве субъектов РФ осуществляют некоторые взаимодействия лишь благодаря договоренности региональных органов здравоохранения и органов социальной защиты населения, несмотря на отсутствие каких-либо правовых документов [36].

Так, в ряде регионов (Республика Дагестан, Санкт-Петербург, Астраханская, Московская, Самарская, Ульяновская, Ярославская и другие области) процессы интеграции, в части оказания социальной и медицинской помощи пожилым людям, развиваются весьма активно. Учреждения (подразделения) системы здравоохранения (геронтологические и гериатрические центры, дома сестринского ухода, отделения медико-социальной помощи лечебно-профилактических учреждений, хосписы) и системы социальной защиты населения (геронтологические центры, дома-интернаты милосердия для престарелых и инвалидов, социально-оздоровительные центры, специализированные отделения социально-медицинского обслуживания на дому центров социального обслуживания, «хосписы на дому») осу-

ществляют определенные элементы координации в решении общих проблем [8].

Параллельно с учреждениями здравоохранения и социальной защиты населения медико-социальные услуги пожилым людям оказывают и немногочисленные неправительственные структуры (Служба милосердия Российского Красного Креста, региональный фонд «Доброе Дело», центр «Десница Мира» и др.), но, к сожалению, в очень ограниченном объеме, так как в большинстве регионов они не получают ощутимой поддержки со стороны органов исполнительной власти.

В целом же нужно отметить, что к решению вопросов медико-социального обслуживания пожилых негосударственные организации привлекаются крайне неудовлетворительно. Несмотря на законодательное закрепление негосударственного сектора социального обслуживания еще в 1995 г. (федеральный закон «Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации» от 10 декабря 1995 г. № 195-ФЗ), механизм его формирования и функционирования до настоящего времени не разработан.

С учетом состоявшегося объединения федеральных ведомств, отвечавших за организацию медико-социальной помощи пожилым людям, было бы весьма своевременным и правильным разрешение указанных проблем на федеральном и региональном уровнях усилиями Министерства здравоохранения и социального развития РФ. В частности, остается открытой проблема дублирования функций стационарными учреждениями социальной защиты населения и здравоохранения по уходу за лицами преклонного возраста. Существующие в разных системах дома милосердия и дома сестринского ухода по содержанию своей работы почти ничем не отличаются друг от друга. Но то, что невозможно было решить в плане их унификации в рамках двух ведомств, к которым они принадлежали, вероятно, легче может быть разрешено в рамках объединенного ведомства. Это позволит не только сконцентрировать материальные и кадровые ресурсы, но и выработать единую методологию оказания социально-медицинских услуг (медико-социальной помощи) пожилым людям.

Важно установить баланс между ролью специализированных учреждений и ролью семьи в вопросах медицинской помощи и социального обслуживания пожилых, основанной на признании роли семьи и непосредственного окружения как ключевых элементов любой хорошо сбалансированной системы обслуживания. Необходимо повысить эффективность использования финансовых средств на медицинскую

помощь и социальное обслуживание пожилых, ориентируясь при этом на обеспечение тесной координации системы здравоохранения и социальной защиты населения [27].

Одним из направлений в области социального обслуживания пожилых должно стать максимальное развитие взаимопомощи, предполагающее помощь со стороны здоровых и активных пожилых людей сверстникам, нуждающимся в уходе. Положительную роль в этом отношении сыграет содействие в организации пожилыми людьми и членами их семей общественных объединений само- и взаимопомощи. Особого внимания заслуживают пожилые семьи, где один престарелый член семьи ухаживает за другим, не способным или частично способным к самообслуживанию. В целях укрепления связи между поколениями необходимо широко вовлекать молодых людей в обеспечение социального обслуживания пожилых. Подобные меры будут способствовать не только воспитанию адекватного отношения молодежи к старшему поколению, но и формированию правильного представления о старости и собственной подготовке к ней молодых людей в контексте обеспечения физиологического старения [21].

Все предлагаемые изменения в организации разных звеньев гериатрической службы возможны лишь при радикальном пересмотре правовой базы, так как действующие в этой сфере законы носят сугубо ведомственный характер и преследуют не столько интересы пожилых людей, сколько интересы разработавших их в свое время ведомств.

**Подготовка профессиональных кадров гериатрической службы РФ** во многом оставляет желать лучшего. Приказ Минздрава СССР «О создании в медицинских институтах и институтах усовершенствования врачей кафедр гериатрии с целью подготовки кадров врачей-гериатров» был издан 1977 г., однако первая кафедра гериатрии была организована только 1986 г. в Ленинградском ГИДУВе и затем в ряде других городов страны, а специальность «врач-гериатр» введена в России уже после распада СССР — в 1995 г. (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16.02.95 г. № 33). Однако до настоящего времени остается несоответствие между подготовкой кадров врачей-гериатров и нормативной потребностью в них. Сейчас подавляющее большинство медицинских учреждений не имеют в штате должности врача-гериатра.

В некоторых регионах России проводится подготовка среднего медицинского персонала — специалистов в области гериатрии. Вместе с тем, анкетный опрос врачей и медицинских сестер показывает, что

96 % из них недостаточно знакомы с особенностями стареющего организма, что знаний, полученных в медицинских институтах и училищах, недостаточно для практической работы с пожилыми пациентами [10].

Все более остро встает необходимость передачи знаний по геронтологии и гериатрии для врачей первичного звена здравоохранения, позволяющих им рационально оказывать медицинскую помощь стареющему населению. Особенно остро проявляет себя нехватка узких специалистов, имеющих специальные знания и опыт работы с пациентами пожилого возраста. Здесь нам резонно последовать примеру западных стран, где специальность гериатра имеет высокую популярность. При этом она включает в себя узкие специальности: общую терапию, гинекологию, психиатрию, эндокринологию, генетику, дерматологию, эстетическую медицину и др.

В этой связи целесообразно ввести в программу образовательных учреждений здравоохранения в качестве обязательного предмета курс геронтологии и включить в обучение такие темы, как биогеронтология, клиническая геронтология, психогеронтология и социальная геронтология. Помимо знаний общего характера, которые будут получать студенты медицинских вузов в данной области, должна быть рассмотрена проблема специализации по каждой из названных выше областей этой учебной дисциплины.

Во многом качество гериатрической помощи определяется уровнем подготовки среднего звена медицинских работников, в связи с чем введение курса «Основы геронтологии и геронтологической помощи» в средних медицинских учебных заведениях является актуальной необходимостью.

Важным элементом в общем гериатрическом образовании являются специальные курсы и другие формы обучения добровольцев, которые оказывают помощь пожилым по линии религиозных, благотворительных и иных неправительственных организаций. Подобные курсы (школы) уже работают на базе многих медицинских и медико-социальных учреждений.

Примером тому может служить деятельность Курской областной организации общества «Знание». В течение пяти лет под ее эгидой активно функционирует народный университет для людей старшего возраста — университет «сеньоров», основной целью которого является поддержание активного творческого долголетия, социальной активности старшего поколения. Он объединяет от 200 до 250 слушателей и предлагает им занятия на следующих факультетах: «Здоровье», «Православие», «Светская культура», «Право», «Сад и огород», факультетах народных ре-

месел, иностранных языков и художественного творчества. Проводится также обучение в группах психологической поддержки и физической активности [12].

**В заключение** можно отметить, что гериатрическая служба имеет широкую сеть учреждений разной ведомственной принадлежности, государственных и негосударственных, имеющих разный профиль деятельности, расположенных во всех регионах РФ. Данные учреждения проводят огромную работу по оказанию медико-социальной помощи пациентам старших возрастных групп, обслуживая их на дому, в полустационарных и стационарных условиях, готовят кадры специалистов высшего и среднего звена, решают организационно-методические вопросы по совершенствованию деятельности гериатрической службы, формируют общественное мнение в отношении проблем населения старших возрастных групп, готовят проекты законодательных и ведомственных актов по решению данных проблем. Безусловно, гериатрическая служба фактически существует и представляет собой хорошо развитую сеть профильных учреждений. Вместе с тем, служба не имеет юридического статуса, в ней не создана сеть вертикального управления, горизонтальные связи между профильными учреждениями формируются только на инициативных принципах. Отсутствие должности главного геронтолога/гериатра во многом снижает возможность полноценного использования потенциала, заложенного в профильных учреждениях. Во многом устранение всех перечисленных недостатков может быть определено введением, вернее, восстановлением Государственной программы «Старшее поколение» на базе современных научно-организационных разработок, с учетом текущих условий жизни пожилого населения страны, динамики возрастных демографических процессов в России. Наиболее рационально данную программу осуществлять в рамках национального проекта «Здоровье».

## Литература

1. Агафонова Т. А. Роль и задачи сестринской службы в оказании медико-социальной помощи лицам пожилого и старческого возраста // Мед. помощь. 1996. № 3. С. 15–17.
2. Анисимов В. Н. Современные представления о природе старения // Науч.-практич. конф. «Антивозрастная и восстановительная медицина». М.: РАН, 2008. С. 72.
3. Васильчиков В. М. Идеология и типология геронтологических центров. Материалы круглого стола «Актуальные проблемы старшего поколения в современном российском обществе» // Учен. записки Рос. гос. социального ун-та. 2004. № 6. С. 10–12.
4. Васильчиков В. М. Теоретико-методологические и технологические подходы в решении проблем социально-геронтологической службы // В кн.: Социальная работа: история, теория, технологии (научная школа профессора Е. И. Холостовой) / Под ред. А. Н. Свалова. М.: Изд-во МГСУ, 2004. С. 123–136.
5. Васильчиков В. М. Правовые и методические основы организации деятельности геронтологических центров // Альманах «Геронтология и гериатрия». М., 2005. С. 14–19.
6. Вялков А. И. Научные основы региональной политики в здравоохранении: Стратегия реформирования регионального здравоохранения // Реформы здравоохранения на региональном уровне: Матер. ежегодной Рос. науч.-практич. конф. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2000. С. 5–8.
7. Галкин Р. А., Гехт И. А., Суслин С. А. Организация медико-социальной помощи лицам пожилого возраста в сельской местности / Под ред. Р. А. Галкина. Самара: Изд-во ГП «Перспектива», 2001.
8. Галкин Р. А., Гехт И. А., Яковлев О. Г. Одинокая старость: медицинские и социальные проблемы / Под ред. Р. А. Галкина. Самара: ГУСО «Перспектива», 2005.
9. Герасименко Н. Ф., Григорьев Ю. И., Истомина Л. Б. О правотворческой деятельности в сфере охраны здоровья Российской Федерации // Здравоохран. Рос. Федерации. 1999. № 4. С. 3–6.
10. Гериатрия в деятельности врача общей практики Под ред. Н. Н. Насрединовой. Ташкент, 2004.
11. Гончаренко В. Л., Мартыненко А. В., Стародубов В. И. Совершенствование управления социальной работой и повышение эффективности медико-социальной помощи // Здравоохран. Рос. Федерации. 1998. № 3. С. 17–20.
12. Горшунова Н. К., Медведев Н. В. Образовательные программы для пожилых людей как один из методов их медико-социальной реабилитации // Альманах «Геронтология и гериатрия». М., 2005. С. 40–44.
13. Давыдовский И. В. Геронтология. М.: Медицина, 2002.
14. Деметьева Н. Ф., Подкорытов А. В. Медико-социальная помощь лицам пожилого и старческого возраста. Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2003.
15. Денисов И. Н., Резе А. Г. Гериатрия в общей врачебной (семейной) практике // Клинический геронтолог. 2000. № 9–10. С. 3–5.
16. Егоров В. В. Медико-социальное обслуживание городских жителей пожилого и старческого возраста, проблемы и пути решения // Клинический геронтолог. 1997. № 1. С. 67–71.
17. Зубова О. А., Ефремушкин Г. Г., Босова Е. А. Социально-экономические аспекты развертывания стационара на дому для оказания медицинской помощи престарелым жителям г. Барнаула // Клинический геронтолог. 2002. № 5. С. 183–184.
18. Исаева Н. М., Ардова Е. Н., Автономов А. С., Карюхин Э. В. Права пожилых людей, законодательство, комментарии. М.: Доброе дело, 2007.
19. Кабакова Т. А., Горбунов В. И., Камаев И. А., Катинова О. Ю. Формы организации и проблемы оказания медико-социальной помощи в России и за рубежом // Альманах «Геронтология и гериатрия». М., 2004. С. 6–8.
20. Карюхин Э. В. Геронтологические НКО: от моделей ухода к становлению сектора. М.: Доброе Дело, 2002.
21. Котельников Г. П., Яковлев О. Г., Захарова Н. О. Геронтология и гериатрия: Учебн. пособие. М.; Самара: Дом печати, 1997.
22. Мартынов А. В. Социальная защита пожилых людей и модели социального обслуживания. Основы социальной медицины. М.: Социум, 1998.
23. Материалы 2-й Всемирной ассамблеи по проблемам старения. Мадрид, Испания, 8–12 апреля 2002 г.
24. Милосердов В. Демографическая катастрофа // Рос. Федерация сегодня. 2007. № 3. С. 17–21.
25. О результатах проверки выполнения федеральными органами исполнительной власти и органами исполнительной власти ряда субъектов РФ федеральной целевой программы «Старшее поколение» на 2002–2004 гг. М.: Гарант, 2004.
26. Пожилые люди в Российской Федерации: положение проблемы, перспективы. Национальный доклад. М.: Права человека, 2002.

27. *Пожилые люди: социальная политика и развитие социальных услуг* / Сост. Н. С. Дегаева, Г. В. Сабитова. М.: Изд-во ГосНИИ семьи и воспитания, 2003. Вып. 1–4.

28. Поляков И. В., Захматова Т. В., Девяткина А. А. Проблемы организации сестринской помощи на дому // Пробл. соц. гиг., здравоохран. и история медицины. 2001. № 6. С. 31–35.

29. *Постановление* Министерства труда и социального развития РФ от 14 ноября 2003 г. № 76 «Об утверждении Методических рекомендаций по организации деятельности государственных и муниципальных учреждений социального обслуживания населения “Геронтологический центр”».

30. *Постановление* Правительства РФ от 29 января 2002 г. № 70 «О федеральной целевой программе “Старшее поколение” на 2002–2004 гг.», СЗ РФ от 11 февраля 2002 г., № 6, ст. 578.

31. Пушкова Э. С., Шарин С. В. Городской гериатрический центр Санкт-Петербурга — трехлетний опыт работы // Клин. геронтол. 1997. № 1. С. 61–64.

32. Пушкова Э. С. Современные возможности направления развития социальной геронтологии // Успехи геронтол. 2001. Вып. 7. С. 110–114.

33. *Рекомендация* Международной организации труда № 162 «О пожилых трудящихся» (Женева, 23 июня 1980 г.).

34. Стародубов В. И. О реализации Концепции развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации и меры по обеспечению стабильности работы медицинских учреждений // Пробл. соц. гиг., здравоохран. и история медицины. 1999. № 2. С. 3–8.

35. Стародубов В. И., Белоконь О. В., Иванкова Л. В. Качество жизни пожилых (по результатам опросов). М., 2003.

36. Толченов 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.

37. Чайковская В. В. Организация медико-социальной помощи сельским жителям пенсионного возраста // Пробл. старения и долголетия. 2000. № 1. С. 69–77.

38. Чикарина Л. Я. Новые технологии социального обслуживания пожилых людей // Государство и общество: проблемы социальной ответственности: Матер. выступлений на пленарном заседании, на заседаниях секций и «круглых столов» (9-е Научные чтения МГСУ, 23 мая 2002 г.). М.: Изд-во МГСУ «Союз», 2003. С. 196–199.

39. Шабалин В. Н. Актуальные проблемы медико-социальной помощи населению старших возрастных групп в России // Здравоохран. Рос. Федерации. 1999. № 3. С. 25–32.

40. Шабалин В. Н., Яковлев О. Г., Лукьянчикова Л. С., Максимюк В. М. Медико-социальное обеспечение ветеранов Великой Отечественной войны // В кн.: Руководство по геронтологии. М.: Цитадель-трейд, 2005. С. 766–781.

41. Шабалин В. Н., Васильчиков В. М. Руководство по геронтологии / Под ред. В. Н. Шабалина. М.: Цитадель-трейд, 2005.

42. Яцемирская Р. С., Беленькая И. Г. Основные задачи и профессиональные обязанности социального работника. Социальная геронтология. М.: Владос, 1999.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 185–195

V. N. Shabalin

#### THE ORGANIZATION OF GERIATRIC SERVICE IN CONDITIONS OF PROGRESSING DEMOGRAPHIC AGING THE POPULATION OF THE RUSSIAN FEDERATION

Russian Gerontology scientific clinical centre, Ministries of Health and social development of Russia, 16, 1st Leonova str., Moscow, 129226; e-mail: shabalin.v.n@mail.ru

In this article the critical analysis of a state of geriatric service in the Russian Federation is given. It is marked, that actually geriatric service is submitted by a wide network of establishments of various functional orientation and specialization: the establishments rendering the medico-social help to elderly patients in-home, in out-patient and stationary conditions. Thus territorial distribution of establishments is of non-uniform and not always corresponds to the actual requirements of region. The geriatric service has not quite satisfactory legal base. It has no vertical administrative connections, and horizontal connections carry mainly initiative, fragmentation forms. Staff of service has no standardization; permanent appointments of geriatric doctors are not entered in list of staff of treatment-and-prophylactic establishments. The professional training of geriatric doctors is carried out only in some educational institutions, and experts of the average level are actually not trained anywhere. All these lacks create the certain pressure in medico-social service of the senior age population and do not enable to use actual potential of geriatric service in full. Some variants on a possible exit from the situation are offered in the article.

**Key words:** demographic aging, geriatric service, medico-social health care, geriatric hospitals and services

# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В данном журнале публикуются обзоры и оригинальные статьи по основным разделам современной геронтологии: биологии старения, клинической геронтологии, социальным и психологическим аспектам, а также истории геронтологии.

**При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.**

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с двойным интервалом между строками с обычными полями. Одновременно необходимо представлять статью на дискете 3,5" или CD-R/CD-RW, набранную в любом текстовом редакторе.

2. Размер статьи не должен превышать 12 страниц, включая список литературы и резюме, обзоров — 20 страниц. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5. Указатель литературы к статьям не должен превышать 1/8—1/10 объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.

3. В тексте статьи и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 7 лет.

4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) город, где находится учреждение. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.

5. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.

6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректурa авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.

7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. **Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими; диаграммы, выполненные в Excel и внедренные в Word, — позволять дальнейшее редактирование.**

В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.

8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.

9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математи-

ческих величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.

10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишутся обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках пишутся не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.

11. В соответствии с ГОСТом 7.1-84, список литературы должен быть оформлен следующим образом:

а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных). Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;

б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;

в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При четырех авторах указывают всех;

г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(ов), полное название статьи, две косые черты (/ /), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;

д) в ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;

е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через знак «:» (двоеточие) указывают, с какого языка сделан перевод;

ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются знаком «:» (двоеточие);

з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют их друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);

и) общее количество страниц не указывают.

12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы **на русском и английском языках**. Фамилии авторов, название статьи и учреждений даются также на двух языках. Резюме статьи с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы.

13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций. Для связи с авторами **редакция использует электронную почту**.

14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для напечатания в других изданиях, не допускается.

15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Отписки высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.

**Статьи направлять по адресу:**

**197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, проф. В. Н. Анисимову**

**Невыполнение этих требований удлинит допечатную подготовку текста и ухудшает качество издания.**