

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ**  
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение**  
**высшего образования**  
**УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**  
**Экологический факультет**  
**Кафедра биологии, экологии и природопользования**

**Е.П. Дрождина, О.В. Столбовская, Н.А. Курносова, Н.А. Михеева**

## **ОСНОВЫ БИОЛОГИИ СТАРЕНИЯ**

**Учебно-методическое пособие**



**Ульяновск 2017**

УДК 57.017.6

ББК 28.03

Д 72

*Печатается по решению Ученого Совета ИМЭиФК  
Ульяновского государственного университета*

**Рецензент:** кандидат биологических наук, и.о. зав. каф. биологии и химии  
ФГБОУ ВО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова» Беззубенкова О.Е.

**Основы биологии старения:** учебно-методическое пособие / Е.П. Дрождина, О.В. Столбовская, Н.А. Курносова, Н.А. Михеева. – Ульяновск: УлГУ, 2017. – 46 с.

Учебно-методическое пособие по дисциплине «Основы биологии старения» предназначено для студентов, обучающихся по направлению подготовки 06.04.01 «Биология (уровень магистратуры)». Учебно-методическое пособие систематизирует данные о современных гипотезах и теориях, объясняющих процесс старения, о молекулярно-генетических механизмах старения.

© Дрождина Е.П., Столбовская О.В.,  
Курносова Н.А., Михеева Н.А., 2017  
© Ульяновский государственный университет, 2017

## Оглавление

<i>Введение</i> .....	4
1. Возникновение и развитие науки о старении.....	6
2. Биологический возраст .....	9
Тема 3. Теории старения.....	18
Тема 4. Молекулярно-генетические механизмы старения .....	26
Тема 5. Продолжительность жизни.....	35
<b>Список рекомендуемой литературы:</b> .....	<b>45</b>

## ***Введение***

Основными задачами изучения дисциплины «Основы биологии старения» являются систематизация современных данных о молекулярно-генетических механизмах старения, изучение основных гипотез и теорий, объясняющих процесс старения на разных уровнях организации живого, формирование представления о видовой и индивидуальной продолжительности жизни.

Результативность обучения в современных условиях во многом связана с необходимостью применения в учебно-воспитательном процессе инновационных образовательных технологий. Применение данных педагогических технологий в учебно-воспитательном процессе способствует: расширению общекультурного кругозора, развитию их интеллектуальных способностей, исследовательских и организационных навыков, творческих качеств, коммуникативных умений, ораторских способностей, формированию гражданской позиции и навыков жизнедеятельности в обществе.

Одним из вариантов поисково-исследовательской технологии обучения является технология обучения с применением метода проектов. Проект интегрирует информацию из разных областей знаний и выполняется на стыке смежных учебных дисциплин (основы биологии старения, биология человека, анатомия и физиология человека, экология человека, молекулярная биология и др.). Основными принципами данной технологии являются:

- получение прочных научных знаний в области изучаемой дисциплины;
- приобретение навыков поисково-исследовательской работы;
- формирование логического, критического, проблемно-ориентированного междисциплинарного мышления.
- развитие познавательных навыков, умений ориентироваться в информационном пространстве.

Метод проектов во многом ориентирован на самостоятельную деятельность студентов – индивидуальную, парную, групповую, которую студенты выполняют в течение определенного отрезка времени. В качестве основных этапов реализации технологии обучения с применением метода проектов можно выделить:

1. Подготовка проекта. Определение темы и целей исследования

2. Планирование. Определение источников информации, способов сбора и анализа информации, формы отчета, критериев оценки результатов и процесса.
3. Исследование. Сбор информации, решение поставленных задач. Инструментарий: опрос, наблюдение, эксперимент, работа со справочной литературой.
4. Обобщение результатов исследования.
5. Отчет – представление результатов работы: устный доклад, реферат, стендовый материал, письменный отчет.
6. Завершающий этап, оценка результатов и процесса работы.

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с программой дисциплины «Основы биологии старения» и предназначено для студентов направления 06.04.01 «Биология (уровень магистратуры)». Пособие может быть использовано студентами бакалаврами при изучении дисциплины «Биология человека».

## 1. Возникновение и развитие науки о старении

### *1.1. Разделы геронтологии:*

#### *биология старения, гериатрия, социальная геронтология*

Геронтология – наука, изучающая закономерности старения живых существ, в том числе человека. Современная геронтология является комплексной наукой, в состав которой входят:

- биология старения, основной задачей которой является исследование механизмов старения организмов на разных уровнях организации, а также выявление факторов, определяющих продолжительность жизни. Изучение биологии старения включает как экспериментальные исследования на животных различных видов, так и клинические исследования людей в различные периоды жизни;
- клиническая геронтология (гериатрия), задачей которой является изучение физиологических и патофизиологических особенностей старого человека, особенностей течения заболеваний и их лечения;
- геронтопсихология изучает особенности психики и поведения лиц пожилого и преклонного возраста;
- социальная геронтология (геронтогигиена), решает задачу выяснения влияния условий жизни и окружающей среды на старение и продолжительность жизни человека.

### *1.2. История возникновения и развития геронтологии*

В истории и развитии геронтологии как науки условно можно выделить следующие этапы:

1) период Античности и Средневековья. В этот период геронтология, как и биология в целом, находились тогда в стадии формирования. Отсутствие количественных и статистических данных о явлениях, имеющих отношение к процессу старения, позволяет назвать этот период качественным (Анисимов В.Н., 2008). Наблюдения над процессом старения, описания возрастных заболеваний и советы по продлению жизни встречаются в трактатах многих античных авторов: Платона, Гиппократ, Аристотеля, Галена и других. Эти описания стали основой герокомии - направления, связанного с возможностью достижения здоровой старости с

помощью умеренности во всем. Важное место в герокомии отводилось и заботе о пожилых людях (геронтогигиене).

2) эпоха Возрождения. При описании геронтологических данных стали использоваться точные количественные закономерности. Так, при описании возрастной динамики (составление таблиц продолжительности жизни) начали применяться статистические методы. Поэтому данный период может быть назван количественным.

Первая таблица продолжительности жизни была составлена Дж. Граунтом в 1662г. Для жителей Лондона. На основании этой работы К. Гюйгенс одним из первых рассчитал среднюю продолжительность жизни человека и предложил использовать подобные таблицы для расчета вероятности дожития до заданного возраста. Таблица Граунта представляет в настоящее время только исторический интерес. Достоверные статистические данные были собраны позднее В. Лейбницем. На основании этих материалов Э. Галлей построил первую достоверную таблицу продолжительности жизни.

В этот период начали выходить труды врачей и философов, в которых подробно описывались морфологические, физиологические и психологические признаки старения и возрастные заболевания. В середине XVIII в. российское здравоохранение возглавил И.Б. Фишер, которого можно назвать «первым последовательным российским геронтологом».

3) XIX в. - начало XX в. Это период открытия основных биологических законов и формирования фундаментальных теорий биологии: клеточной теории, теории эволюции, законов наследственности. В этот период сформировались практически все основные биологические дисциплины, важные для геронтологии: физиология, иммунология, физиология высшей нервной деятельности, эволюционная теория, генетика. В геронтологии стали использоваться аналитические модели.

В 1825 г. Б. Гомперц показал, что интенсивность смертности растет с возрастом по закону геометрической прогрессии. Кроме того, он отметил, что наряду с этой смертностью должна существовать и случайная смертность, не зависящая от возраста. Позже У. Мейкем (1860 г.) представил возрастную динамику смертности как сумму константы (параметр Мейкема) и экспоненты (функции Гомперца). Так родилось известное уравнение Гомперца-Мейкема, до настоящего времени имеющее большое значение для биологии продолжительности жизни. Дальнейшее развитие биология продолжительности жизни получила в трудах К. Пирсона, одного из основателей биометрии. Однако фактическим основателем биологии

продолжительности жизни следует считать Р. Пирла. В своих работах он исследовал практически все проблемы биологии продолжительности жизни, включая генетические, экологические, физиологические и сравнительно-эволюционные аспекты.

В начале XX века геронтология формируется как наука – возникают геронтологические и гериатрические научные школы и общества, проводятся специализированные конференции, выходят периодические издания, посвященные проблеме старения и продления жизни. Появились современные термины как для науки и знания о старении и продлении жизни – геронтология (термин был введен И. И. Мечниковым в книге «Этюды о природе человека» в 1903г.) и гериатрия (термин был введен И. Нашером в 1909 г.). И.И. Мечников одним из первых предложил методы продления жизни на основе эволюционных представлений о природе старения. Практические и теоретические работы И.И. Мечникова заложили основы современной геронтологии.

4) вторая половина XX в – формирование современной геронтологии. Возникновение и развитие молекулярной биологии, прогресс в нейробиологии и информатике обеспечили переход от качественной, аналитической и экспериментальной геронтологии к количественной, синтетической и вычислительной геронтологии. В.Н. Анисимов называет этот период кибернетическим.

### *1.3. Развитие отечественной школы геронтологии*

В России первые труды, посвященные вопросам долголетия, продления активной старости, относятся к середине XVIII века (И.Б. Фишер «О старости, ее степенях и болезнях»). Основателем научной геронтологии в России по праву считают И.И.Мечникова («Этюды оптимизма», 1907).

В 30-40-е гг. XX века происходит становление первых отечественных геронтологических школ - киевской и харьковской (А.А. Богомолец, А.В. Нагорный) и ленинградской школы (З.Г. Френкель, Э.С. Бауэр, В.Г. Баранов). В 1958 г. в Киеве организуется НИИ геронтологии АМН СССР, координирующий все научно-исследовательские программы по геронтологии в стране. С 1981 г. разрабатывается и осуществляется долгосрочная общесоюзная комплексная программа научных исследований по геронтологии и гериатрии. Этот период характеризуется активным развитием

геронтологии (Д.Ф. Чеботарев, В.В. Фролькис, И.И. Лихницкая, В.М. Дильман, И.А. Аршавский, Н. М. Эмануэль, И.В. Давыдовский, Л.В. Комаров и др.). В 1994г. в Санкт-Петербурге учреждено Геронтологическое общество, впоследствии получившее статус учреждения при Российской академии наук и объединившее ведущих ученых-геронтологов и гериатров страны.

*Примерные темы проектных работ и рефератов:*

1. Становление геронтологии как науки. «Этюды оптимизма» И.И. Мечникова.
2. Основные направления работы А.А. Богомольца. Создание и опыт применения антиретикулярной цитотоксической сыворотки.
3. Современное состояние геронтологических исследований в России.
4. Зарубежная геронтология: история развития и современное состояние.
5. Международные и национальные геронтологические общества: основные направления деятельности.

## 2. Биологический возраст

### *2.1. Понятие о старении. Общая характеристика процесса старения*

Старение – неизбежно возникающий, закономерно развивающийся разрушительный процесс ограничения адаптационных возможностей организма, увеличения вероятности смерти, сокращения продолжительности жизни, способствующий развитию возрастной патологии.

Процесс старения характеризуется:

- гетерохронностью, т.е. различным временем наступления старения в разных тканях, органах и системах органов (например, атрофия тимуса начинается в 13-15 лет, половых желез – в климактерическом периоде);
- гетеротопностью, т.е. разной выраженностью процесса старения в различных органах, в различных структурах одного и того же органа (например, старение пучковой зоны коры надпочечников выражено меньше, чем клубочковой и сетчатых зон);
- гетерокинетичностью, т.е. развитием возрастных изменений с различной скоростью;
- гетерокатфтенностью, т.е. разнонаправленностью возрастных

изменений.

## *2.2. Периодизация постнатального онтогенеза*

В 1965 г. детальная схема периодизации онтогенеза человека была предложена В.В. Бунаком. По этой схеме весь период онтогенеза делится на три стадии: прогрессивную, стабильную и регрессивную. Для их разграничения предлагаются следующие показатели: для прогрессивной стадии – продольный рост тела, прекращение которого означает конец стадии; для стабильной стадии – увеличение жирового слоя, нарастание веса, стабильный уровень функциональных показателей; для регрессивной стадии – падение веса тела, снижение функциональных показателей, изменения покровов, осанки, скорости движений.

В отечественных медико-биологических исследованиях наиболее часто используется схема возрастной периодизации, принятая на VII Всесоюзной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии (Москва, 1965 г):

1. Новорожденные (от рождения до 10 дней).
2. Грудной возраст (от 10 дней до 1 года).
3. Раннее детство (1 – 3 года).
4. Первое детство (4 – 7 лет).
5. Второе детство (8 – 12 лет мальчики, 8 – 11 лет девочки)..
6. Подростковый возраст (13 – 16 лет мальчики, 12 – 15 лет девочки).
7. Юношеский возраст (17 – 21 год юноши, 16 – 20 лет девушки).
8. Зрелый возраст I (22 – 35 лет мужчины, 21 – 35 лет женщины)
9. Зрелый возраст II (36 – 60 лет мужчины, 36 – 55 лет женщины).

Характерна относительная стабильность дефинитивных параметров организма. Ведущее значение приобретает ритмичность физиологических функций. В конце периода – окончание женского репродуктивного цикла – менопауза и комплекс психо-физиологических изменений (климакс).

10. Пожилой возраст (61 – 74 года мужчины, 56 – 74 женщины)
11. Старческий возраст (75 – 90 лет).

Продолжение периода оптимальной социальной активности. Начало и развитие инволютивных изменений организма, в том числе истинный отрицательный рост. Падение адаптационных возможностей. Окончание мужского репродуктивного периода. Структурные и функциональные изменения центральной нервной системы.

12. Долгожители (90 лет и выше). Относительная стабильность всех параметров на достигнутом качественном и количественном уровне, в том числе за счет компенсаторных процессов.

### *2.3. Биологический возраст: понятие и методы определения*

Биологический возраст отражает степень возрастных изменений биологических возможностей организма на каждом этапе онтогенеза. В период роста биологический возраст определяется достигнутым уровнем морфо-функционального созревания на фоне популяционного стандарта. В период старения биологический возраст характеризует степень возрастных изменений, уровень жизнеспособности и общего здоровья организма.

Если в педиатрии критерии биологического возраста стали уже традиционными (морфологическая зрелость: скелетный, зубной возраст, половое развитие, общее соматическое развитие; физиологические и биохимические критерии; психическое развитие), то в геронтологии отсутствует абсолютный эталон (совокупность критериев) старости (см. раздел 2.4).

При физиологическом старении организма его хронологический и биологический возраст практически совпадают. В случае отставания биологического возраста от хронологического можно предположить большую длительность предстоящей жизни, в противоположном случае – преждевременное старение.

Интенсивная разработка методов определения биологического возраста человека проводилась в 80-е годы в Институте геронтологии АМН СССР под руководством В.П. Войтенко. Метод В.П. Войтенко до настоящего времени остается наиболее распространенным методом определения биологического возраста в нашей стране. Также одним из разработанных антропологических методов определения биологического возраста для периода зрелости и старения является метод оценки остеоморфного статуса (по рентгенографии кисти), предложенный О.М. Павловским. Л.М. Белозеровой был разработан ряд новых методов определения биологического возраста: по физической и умственной работоспособности; по биоэлектрической активности головного мозга; по антропометрическим показателям; по эхокардиографии; по спирографии; по анализам крови (общему и биохимическому).

### *2.4. Биомаркеры старения*

Биомаркеры старения – факторы, выявляющие реальный биологический возраст, определяющие темп старения и позволяющие оценить эффективность каких либо вмешательств в процесс старения.

В качестве маркеров старения лабораторных организмов (дрожжей, червей, плодовых мух и грызунов) могут быть использованы такие показатели как:

- поведение (исследовательская активность, двигательная активность),
- обучение,
- чувствительность (механорецепция, хемотаксис),
- устойчивость к стрессу,
- фертильность,
- гистологические тесты,
- молекулярные показатели (белковый обмен, накопление пигмента),
- экспрессия генов (исследование «генов старения»).

Биомаркеры и тесты, используемые для определения биологического возраста должны удовлетворять следующим требованиям:

1. Тесты должны нести информацию о функциональном состоянии органа, системы, обменных процессов, регуляторных особенностях организма. Чем меньше корреляционная связь одного показателя с другими, тем выше информационное значение каждого из них в оценке биологического возраста.

2. Тест должен коррелировать с возрастом.

3. Тест должен иметь не только количественную характеристику, но и быть надежным, т.е. при повторных исследованиях через короткий промежуток времени одного и того же индивидуума должен давать сравнимые результаты.

5. Тесты должны быть применимы для лиц любого возраста и относительно просты, быстро выполнимы.

6. Применение комплекса тестов даёт возможность более точно определить биологический возраст, чем на основании какого-либо одного теста.

В настоящее время выделяют следующие показатели биологического возраста:

1. Показатели возрастной патологии: поседение волос, облысение, растяжимость сухожилий.

2. Морфологические показатели: вес, рост, обхват талии и бедер, объем

грудной клетки.

3. Показатели физиологических функций в покое: порог слышимости, расстояние ближней точки зрения, сила кисти доминирующей руки, частота сердечных сокращений, артериальное давление систолическое, диастолическое и пульсовое, жизненная емкость легких.

4. Психологические и нервно-психические показатели: статическая балансировка на левой ноге, тесты на память, внимание (Векслера WAIS, Бурдона, Ландольта), тесты на скорость реакции зрительной, слуховой, мышечной; тесты на точность рук, тест постукивания.

5. Нагрузочные тесты: максимальная эргометрия, время выполнения физических упражнений, частота дыхания при физической нагрузке, частота сердечных сокращений после физических упражнений.

6. Лабораторные показатели: СОЭ, гемоглобин, моноциты, тромбоциты, общий белок, мочевины, креатинин, холестерин, глюкоза и другие.

## *2.5. Определение биологического возраста человека (практическая работа)*

### *а) метод В.П. Войтенко*

Цель работы: определить БВ по методу Войтенко В.П., сравнить его с календарным возрастом (КВ) обследуемого и сделать вывод об уровне общего здоровья.

#### Ход работы:

1. Измерение массы тела (МТ) в кг

2. Измерение артериального давления (АД): систолического (АДС) и диастолического (АДД) и определение пульсового (АДП) давления. АДП - разность между АДС и АДД.

3. Проба Штанге (задержание дыхания после глубокого вдоха ЗДВ в сек). Сделать глубокий вдох и задержать дыхание. Повторить процедуру 3 раза с интервалом 5 мин. Учитывается наибольшая величина.

4. Проба Генчи (задержка дыхания после глубокого выдоха ЗДВыд в сек). Сделать глубокий выдох и задержать дыхание. Повторить процедуру 3 раза с интервалом 5 мин. Учитывается наибольшая величина. Полученный результат проб Штанге и Генчи отражает функциональные возможности организма.

5. Определение жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Измерение ЖЕЛ с помощью спирометра производится в положении сидя, через 2 часа после приема пищи.

6. Исследование статической балансировки (СБ в сек). СБ определяется при стоянии на левой ноге, без обуви. Глаза закрыты, руки опущены вдоль туловища. СБ проводить без предварительной подготовки. Учитывается лучший результат из 3-х попыток, проводимых с интервалом 1-2 мин.

7. Определение индекса самооценки здоровья (СОЗ, в баллах) по анкете. Ответить на 29 вопросов анкеты. Для первых 28 вопросов возможны ответы «да» или «нет»: неблагоприятными считаются ответы «да» на вопросы: №1-8, 10-12, 14-18, 20-28 и «нет» на вопросы: №9, 13, 19. Для 29-го вопроса возможны ответы: «хор.», «удовл.», «плохое», «очень плохое». Неблагоприятным считается один из двух последних ответов. Подсчитывается общее число неблагоприятных ответов. Эта величина СОЗ вводится в формулу для определения БВ. При идеальном здоровье число неблагоприятных ответов 0, при плохом - 29.

#### Анкета «Субъективная оценка здоровья» (СОЗ)

1. Беспокоят ли Вас головные боли?
2. Можно ли сказать, что Вы легко просыпаетесь от любого шума?
3. Беспокоят ли Вас боли в области сердца?
4. Считаете ли Вы, что в последние годы у Вас ухудшилось зрение?
5. Считаете ли Вы, что в последнее время у Вас ухудшился слух?
6. Стараетесь ли Вы пить только кипяченую воду?
7. Уступают ли Вам место в автобусе, троллейбусе, трамвае младшие по возрасту?
8. Беспокоят ли Вас боли в суставах?
9. Бываете ли Вы на пляже?
10. Влияет ли на Ваше самочувствие перемена погоды?
11. Бывают ли у Вас такие периоды, когда из-за волнений Вы теряете сон?
12. Беспокоят ли Вас запоры?
13. Считаете ли Вы, что сейчас Вы так же работоспособны, как прежде?
14. Беспокоят ли Вас боли в области печени?
15. Бывают ли у Вас головокружения?
16. Считает ли Вы, что сосредоточиться сейчас Вам стало труднее, чем в прошлые годы?
17. Беспокоят ли Вас ослабление памяти, забывчивость?
18. Ощущаете ли Вы в различных частях тела жжение, покалывание, «ползание мурашек»?
19. Бывают ли у Вас такие периоды, когда Вы чувствуете себя радостным,

возбужденным, счастливым?

20.Беспокоят ли Вас шум и звон в ушах?

21.Держите ли Вы для себя в домашней аптечке один из следующих медикаментов: валидол, нитроглицерин, сердечные капли?

22.Бывают ли у Вас отеки на ногах?

23.Приходится ли Вам отказываться от некоторых блюд?

24.Бывает ли у Вас одышка при быстрой ходьбе?

25.Беспокоят ли Вас боли в области поясницы?

26.Приходится ли Вам употреблять в лечебных целях какую-либо минеральную воду?

27.Беспокоит ли Вас неприятный вкус во рту?

28.Можно ли сказать, что Вы стали легко плакать?

29.Как Вы оцениваете состояние своего здоровья?

Формулы для расчета биологического возраста (БВ):

I вариант:

ФБВ (муж) =  $44,3 + 0,68 \times \text{СОЗ} + 0,40 \times \text{АДС} - 0,22 \times \text{АДД} - 0,004 \times \text{ЖЕЛ} - 0,11 \times \text{ЗДВ} + 0,08 \times \text{ЗДВ}_{\text{Выд}} - 0,13 \times \text{СБ}$

ФБВ (жен) =  $17,4 + 0,82 \times \text{СОЗ} + 0,005 \times \text{АДС} + 0,16 \times \text{АДД} + 0,35 \times \text{АДП} - 0,004 \times \text{ЖЕЛ} + 0,04 \times \text{ЗДВ} - 0,06 \times \text{ЗДВ}_{\text{Выд}} - 0,11 \times \text{СБ}$

Формулы для расчета должного БВ (ДБВ)

ДБВ (муж) =  $0,661 \times \text{КВ} + 16,9$

ДБВ (жен) =  $0,629 \times \text{КВ} + 15,3$

II вариант:

ФБВ (муж) =  $26,985 + 0,215 \times \text{АДС} - 0,149 \times \text{ЗДВ} + 0,723 \times \text{СОЗ} - 0,151 \times \text{СБ}$

ФБВ (жен) =  $-1,463 + 0,415 \times \text{АДП} + 0,248 \times \text{МТ} + 0,694 \times \text{СОЗ} - 0,14 \times \text{СБ}$

Формулы для расчета должного БВ (ДБВ)

ДБВ (муж) =  $0,629 \times \text{КВ} + 18,56$

ДБВ (жен) =  $0,581 \times \text{КВ} + 17,24,$

КВ - календарный возраст в годах.

*б) антропометрический метод Л.М. Белозеровой:*

Формулы биологического возраста (7 - 17 лет):

БВ (жен) =  $-6,7279 + 0,0983 \times \text{Р} - 0,024 \times \text{М} + 0,4184 \times \text{ОГК}_{\text{вдох}} - 0,3175 \times \text{ОГК}_{\text{выдох}} - 0,0613 \times \text{ОГКП} - 0,4905 \times \text{ЭГК} + 0,0004 \times \text{С} + 0,0816 \times \text{ДП} + 0,0598 \times \text{ДЛ}$

БВ (муж) =  $-4,5771 + 0,0695 \times \text{Р} - 0,0008 \times \text{М} - 0,0395 \times \text{ОГК}_{\text{вдох}} +$

$0,0653 \times \text{ОГК}_{\text{выдох}} + 0,0424 \times \text{ОГКП} + 0,02 \times \text{ЭГК} + 0,0001 \times \text{С} + 0,0142 \times \text{ДП} + 0,054 \times \text{ДЛ}$ , где

рост стоя в см (Р), массм тела в кг (М), окружность грудной клетки на вдохе (ОГК<sub>вдох</sub>), выдохе (ОГК<sub>выдох</sub>), паузе (ОГКП) в см, экскурсия грудной клетки (ЭГК = ОГК<sub>вдох</sub> - ОГК<sub>выдох</sub>) в см, спирометрия - жизненная емкость легких (С) в мл, динамометрия - сила сжатия кисти правой (ДП) и левой (ДЛ) руки в кг.

Формулы должного биологического возраста (7 - 17 лет):

$$\text{ДБВ (жен)} = 2,1175 + 0,8241 \times \text{ХВ}$$

$$\text{ДБВ (муж)} = 1,891 + 0,8486 \times \text{ХВ},$$

ХВ – хронологический возраст

Формулы биологического возраста (18 - 89 лет):

$$\text{БВ (жен)} = 81,6929 + 0,199 \times \text{М} - 1,6901 \times \text{ЭГК} - 0,0092 \times \text{С} + 0,133 \times \text{ДП} - 0,6078 \times \text{ДЛ}$$

$$\text{БВ (муж)} = 82,0902 + 0,3029 \times \text{М} - 0,7726 \times \text{ЭГК} - 0,0097 \times \text{С} - 0,2332 \times \text{ДП} - 0,1761 \times \text{ДЛ}$$

Формулы должного биологического возраста (18 - 89 лет):

$$\text{ДБВ (жен)} = 30,9847 + 0,4122 \times \text{ХВ}$$

$$\text{ДБВ (муж)} = 20,3629 + 0,5959 \times \text{ХВ}$$

#### *в) метод Горелкина-Пинхасова*

Для определения биологического возраста по Горелкину-Пинхасову вычисляют коэффициент скорости старения (КСС).

$$\text{КСС (муж)} = \frac{\text{ОТ} \times \text{МТ}}{\text{ОЯ} \times \text{Р}^2 (17,2 + 0,31 \times \text{РЛ} + 0,0012 \times \text{РЛ}^2)}$$

$$\text{КСС (жен)} = \frac{\text{ОТ} \times \text{МТ}}{\text{ОЯ} \times \text{Р}^2 (14,7 + 0,26 \times \text{РЛ} + 0,001 \times \text{РЛ}^2)},$$

где ОТ – обхват талии (см), МТ – масса тела (кг), ОЯ – обхват ягодиц (см), Р – рост (м), РЛ – разница лет между календарным возрастом и возрастом онтогенетической нормы. Онтогенетической нормой считается возраст 18 лет.

Заключение. Сравнить показатели биологического возраста, рассчитанные разными методами. Сделать вывод о степени возрастных

изменений. Если  $ФБВ - ДБВ = 0$ , то степень постарения соответствует статистическим нормам; если  $ФБВ - ДБВ$  больше 0, то степень постарения большая и следует обратить внимание на образ жизни и пройти дополнительные обследования; если  $ФБВ - ДБВ$  меньше 0, то степень постарения малая.

## *2.6. Преждевременное старение*

Преждевременное старение может быть обусловлено генетическими причинами (мутациями в некоторых генах), так и внешними факторами, включающими: профессиональные вредности (химические, токсические вещества, канцерогены, ионизирующая радиация, электромагнитные поля низкой частоты, тяжелая физическая работа), экологические факторы (загрязнение окружающей среды) и вредные привычки (злоупотребление алкоголем, табакокурение).

К наследственным формам преждевременного старения относят прогерия детей (синдром Хатчинсона-Гилфорда) и прогерия взрослых (синдром Вернера). Оба синдрома проявляются ускоренным развитием признаков старения.

Прогерия детей является самой редкой и самой тяжелой из прогерий. Болезнь проявляется симптомами, характерными и для естественного старения, но начинающими развиваться вскоре после рождения: к концу первого года жизни резко замедляется рост и проявляются быстро нарастающие симптомы старения. Больные редко доживают до 15 лет, обычно умирая от сердечной недостаточности, инфаркта или инсульта. В основе заболевания лежит мутация в гене белка ядерной ламина. Структурная целостность внутренней ядерной мембраны в клетках больных прогерией нарушена; морфологически ядерная ламина утолщена, отмечается уменьшение периферического гетерохроматина, неправильная локализация ядерных белков, смещение транспортных каналов и пор в ядерной мембране. Перераспределение гетерохроматина ведет к нарушению репликации ДНК, транскрипции, препятствует репарации ДНК и нормальному прохождению митоза.

Прогерия взрослых проявляется после полового созревания – на 15-20-м году жизни. Первые признаки заболевания – поседение, а впоследствии выпадение волос, изменения кожи, отставание в росте. К 25-30 годам развивается прогрессирующий атеросклероз, двусторонняя катаракта, диабет

II типа, гипогонадизм, язвенные поражения кожи, остеосклероз и остеопороз, плоскостопие. Средняя продолжительность жизни – 54 года. Генетической основой синдрома Вернера служит мутация в гене, кодирующем фермент, относящийся к группе геликаз. Этот фермент является обязательным для репарации и репликации ДНК.

*Примерные темы проектных работ и рефератов:*

1. Проблема возрастной периодизации онтогенеза. Границы старости в разные исторические эпохи.
2. Древние возрастные периодизации (Пифагор, Гиппократ), периодизации Средневековья и эпохи Возрождения, периодизации XIX-XX веков (Рославский-Петровский А.П., Рубнер М., Бунак В.В. и др.).
3. Влияние вида деятельности на биологический возраст и темп возрастных изменений
4. Биологический возраст спортсменов
5. Биологический возраст населения и окружающая природная среда региона
6. Сравнительный анализ темпов старения сельского и городского населения
7. Влияние ионизирующего излучения на темп старения и биологический возраст человека
8. Влияние социально-биологических факторов и образа жизни на биологический возраст человека
9. Взаимосвязь патогенеза прогерий и механизмов естественного старения
10. Влияние гиподинмии на развитие преждевременного старения

### Тема 3. Теории старения

Основные теории старения традиционно разделяют на вероятностные (стохастические) и теории запрограммированного старения. Теории старения могут быть также классифицированы на основании уровня организации живого: молекулярные, клеточные, организменные.

#### *3.1. Свободнорадикальная теория старения*

Свободнорадикальная теория старения сформулирована в 1956 г. Д.Харманом. В те же годы Н.М. Эмануэль выдвинул гипотезу о том, что

свободные радикалы могут играть роль в онкогенезе и росте опухолей.

Согласно этой теории, продуцируемые в клетках свободные радикалы повреждают основные макромолекулы (ДНК, белки, липиды), что приводит к нарушению структуры и функций биологических мембран, ДНК, структурных белков и т.д.

Свободные радикалы – частицы (атомы или молекулы), имеющие на внешней электронной оболочке один или несколько неспаренных электронов. Это делает радикалы химически активными, поскольку радикал стремится либо вернуть себе недостающий электрон, отняв его от окружающих молекул, либо избавиться от «лишнего» электрона, отдавая его другим молекулам.

Большинство радикалов, образующихся в организме человека, можно разделить на природные и чужеродные. Также свободные радикалы разделяют на первичные (могут быть полезны), вторичные (часто повреждающие) и третичные (радикалы антиоксидантов) (рис.1).

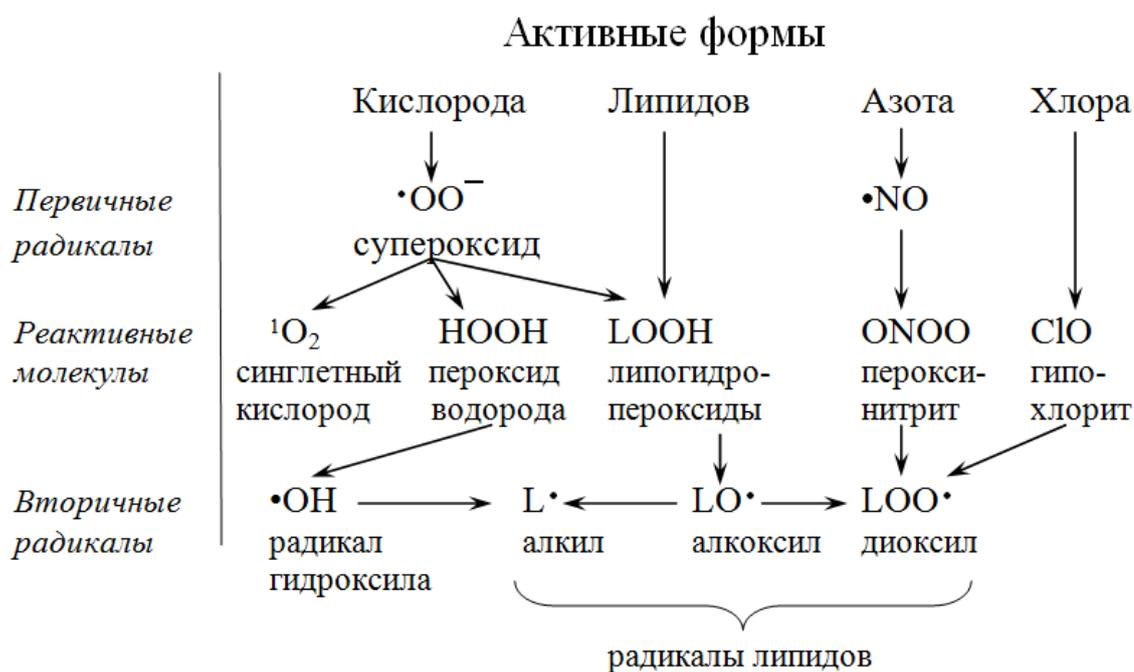


Рис.1. Классификация свободных радикалов

Образование первичных радикалов осуществляется при участии определенных ферментных систем. Эти радикалы выполняют полезные для

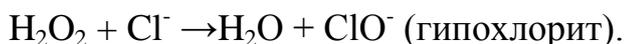
организма функции. Источником супероксидного радикала<sup>1</sup> в организме человека и животных являются клетки – фагоциты, к которым относятся гранулоциты и моноциты крови и тканевые макрофаги. Встретив чужеродную частицу, например, бактерию, фагоцит прикрепляется к ней и начинает выделять активные формы кислорода, первая из которых – супероксидный радикал. Супероксидный радикал образуется в результате переноса электрона от НАДФН-оксидазного комплекса, встроенного в мембраны фагоцита, на растворенный молекулярный кислород:



Супероксид-радикалы могут нанести вред не только микроорганизмам, вызвавшим активацию макрофага, но и самим фагоцитам, а также другим клеткам крови. *In vitro*  $\text{O}_2^-$  инициирует реакции перекисного окисления липидов, вызывает окисление белков, нуклеотидов и полисахаридов, однонитевые разрывы и деспирализацию ДНК и даже повреждает целые клетки. Инактивация супероксид-радикалов осуществляется с помощью ферментов - супероксиддисмутаза (СОД). Фермент был найден во всех аэробных организмах - в цитозоле (Cu,Zn-СОД), митохондриях (Mn-СОД) и в аэробных бактериях (Fe-СОД). СОД различаются по строению активного центра и структуре полипептидной цепи, но все СОД катализируют одну и ту же реакцию дисмутации<sup>2</sup> супероксидного радикала:



При этом супероксид превращается в кислород и перекись водорода. В норме фагоциты используют перекись водорода для синтеза гипохлорита, выделяя специальный фермент – миелопероксидазу. Миелопероксидаза катализирует реакцию:

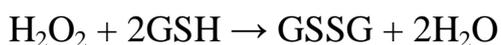
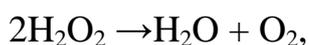


Гипохлорит разрушает стенку бактериальной клетки и тем самым убивает бактерии. Перекись водорода диффундирует в клетки, но там разрушается в результате активности ферментов каталазы и глутатионпероксидазы (GSH-пероксидазы), которые катализируют соответственно такие реакции:

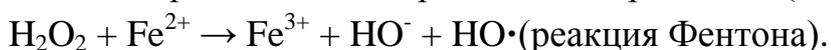
---

<sup>1</sup> Супероксид (супероксидный радикал, супероксидный анион) — это короткоживущий ион молекулы кислорода с неспаренным электроном. Образуется, когда молекула кислорода захватывает один дополнительный электрон и при этом частично восстанавливается.

<sup>2</sup> Реакции дисмутации (диспропорционирования, самоокисления-самовосстановления) – ОВР, в которых часть атомов одного и того же элемента в одной и той же степени окисления восстанавливается, а часть – окисляется.

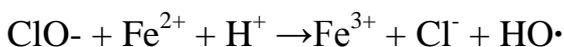


В присутствии ионов двухвалентного железа перекись водорода разлагается с образованием гидроксильного радикала (HO·):



Радикал гидроксила<sup>3</sup> чрезвычайно активен химически и разрушает почти любую встретившуюся ему молекулу. Действуя на SH-группы, гистидиновые и другие аминокислотные остатки белков, HO· вызывает их денатурацию и инактивирует ферменты. В нуклеиновых кислотах HO· разрушает межнуклеотидные связи и, таким образом, разрывает цепи ДНК и РНК. Внедряясь в липидный слой клеточных мембран, радикал гидроксила инициирует реакции цепного окисления липидов, что приводит к повреждению мембран, нарушению их функций и гибели клеток. Процесс повреждения клетки в результате окисления получил название окислительного (оксидативного) стресса.

Гидроксильный радикал образуется не только в реакции Фентона, но и при взаимодействии  $\text{Fe}^{2+}$  с гипохлоритом. При этом радикал гидроксила выделяется даже с более высоким выходом, чем в реакции Фентона:



Радикал гидроксила и радикалы липидов, которые оказывают разрушительное действие на клетки, приводят к развитию патологических состояний и лежат в основе канцерогенеза, атеросклероза, хронических воспалений и нервных дегенеративных болезней. Реактивные молекулы обладают также непосредственным цитотоксическим действием.

Для защиты от повреждающего действия вторичных радикалов в организме используется большая группа веществ, называемых антиоксидантами, примерами которых являются альфа-токоферол, тироксин, восстановленный убихинон (QH<sub>2</sub>) и женские стероидные гормоны. Реагируя с липидными радикалами, эти вещества сами превращаются в радикалы антиоксидантов, которые можно рассматривать как третичные радикалы.

Харман не только сформулировал концепцию о роли свободных радикалов в процессе старения, но и предложил использовать ингибиторы свободнорадикальных реакций - антиоксиданты для продления жизни.

---

<sup>3</sup> Гидроксильный радикал – высокорреакционный и короткоживущий радикал •OH, образованный соединением атомов кислорода и водорода. Мгновенно реагирует с любой окисляемой молекулой в ближайшем окружении. Гидроксильный радикал способен окислять углеводы, нуклеиновые кислоты (что может привести к мутации), липиды (вызывая перекисное окисление липидов) и аминокислоты.

Основными эндогенными факторами, способствующими образованию свободных радикалов, являются:

- нарушение функционирования ЭТЦ митохондрий;
- микросомальное окисление веществ;
- оксидазы цитозоля и НАДФН-оксидаза мембран фагоцитов;
- окисление гемоглобина и миоглобина;
- гипоксия, гипероксия;
- воспаление;
- канцерогенез;
- ишемическая болезнь, гепатопатия и др. заболевания органов;
- инфекционные заболевания;
- старение.

К экзогенным факторам прооксидантного действия можно отнести:

- табачный дым;
- чрезмерная физическая нагрузка;
- загрязнение воздуха выбросами транспорта и промышленных предприятий;
- радиационное излучение;
- ультрафиолетовое излучение;
- ксенобиотики, в том числе лекарства, анестетики, пестициды, промышленные растворители;
- стресс, переутомление;
- озон;
- компоненты пищи (некачественный, окисленный жир, избыток полиненасыщенных жирных кислот, железа, витамина D).

### *3.2. Митохондриальная теория старения*

Согласно митохондриальной теории старения, ведущей причиной старения является снижение уровня клеточной биоэнергетики. Это снижение связано с накоплением повреждений в мтДНК, вызываемых активными формами кислорода.

В основе теории лежат два предположения.

1) мутации мтДНК накапливаются с возрастом и могут достигать значительной частоты.

2) мутации мтДНК распределяются таким образом, что каждая клетка содержит один тип мутаций, при этом мутации могут нарушить физиологию клетки и тем самым стать причиной возрастных изменений.

В пользу теории свидетельствуют следующие данные:

- накопление больших делеций и точковых мутаций в мтДНК тканей пожилых людей и уменьшение количества копий мтДНК;
- снижение с возрастом активности ферментов, обеспечивающих перенос электронов в дыхательной цепи в лимфоцитах, скелетных мышцах и кардиомиоцитах;
- увеличение с возрастом продукции активных форм кислорода и усиление перекисного окисления липидов и белков мембран;
- изменения морфологической структуры митохондрий и снижение мембранного потенциала митохондрий, обеспечивающего энергию для синтеза АТФ;
- клетки молодых крыс быстро стареют и подвергаются дегенерации, когда в них с помощью микроинъекций вводят митохондрии из фибробластов старых крыс;
- установлена обратная корреляция между продукцией перекиси водорода, митохондриями и максимальной продолжительностью жизни вида.

Наследуемая по материнской линии мтДНК реплицируется в течение всей жизни организма как в пролиферирующих, так и в постмитотических клетках, что в конечном счете приводит к тому, что частота мутаций мтДНК во много раз превышает таковую в ядерной ДНК. В значительной мере это обусловлено неэффективностью систем репарации ДНК и близостью к митохондриальной мембране, где генерируются активные форма кислорода. Возрастные нарушения мтДНК выявлены не только в нормальных тканях, но и у лиц с нейродегенеративными заболеваниями - болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, хореей Хантингтона, при двигательных расстройствах, миопатии скелетных и сердечной мышц и др.

Модифицированный вариант митохондриальной теории старения предполагает, что ведущей причиной снижения уровня клеточной биоэнергетики непосредственно программируется ядерным геномом.

### *3.3. Теломерная теория старения (теория маргинотомии)*

Теория маргинотомии сформулирована А. М. Оловниковым в 1971г. Позже получила название теломерной теории старения. Теория основана на двух обстоятельствах: наличия концевой недорепликации ДНК и существования лимита Хейфлика. В 1961 г. Л. Хейфлик обнаружил, что

количество делений соматических клеток ограничено и составляет для клеток человека 40-60.

Согласно теломерной теории, при делениях соматических клеток теломеры хромосом постепенно укорачиваются. При приближении длины теломер к критическому уровню клетки начинают стареть, а по достижении этого уровня погибают.

А.М. Оловников (1971) предположил, что в половых клетках должна экспрессироваться особая форма ДНК-полимеразы, которая ответственна за поддержание стабильной длины теломер на концах хромосом этих клеток. Эта гипотеза нашла подтверждение в 1985 г., когда предсказанная полимераза была идентифицирована как теломераза (Д. Шостак, Э. Блэкберн, К. Грейдер, Нобелевская премия по физиологии и медицине 2009 года).

Факты, подтверждающие теорию:

- существует зависимость количества делений клеток в культуре от возраста донора (чем старше донор, тем меньше количество клеточных делений);
- если заморозить культуру клеток, прошедшую определенное количество удвоений (например, 20), то после размораживания клетки этой культуры окажутся в состоянии поделиться лишь оставшееся число раз до лимита (в данном примере еще около 30 раз);
- показана корреляция между видовой продолжительностью жизни животного и количеством делений его клеток в культуре;
- за несколько делений до остановки размножения рост популяции плавно замедляется, клетки становятся более крупными из-за увеличения промежутков времени между делениями, изменяются активность ферментов, интенсивность биосинтеза (аналогичные изменения обнаруживаются *in vivo* при старении целостного организма);
- теломеры в клетках больных прогерией сильно укорочены (в разной степени при разных формах прогерий), лимит Хейфлика резко ограничен и фенотипические проявления старения развиваются значительно раньше;
- введение методами генной инженерии в культивируемые клетки гена теломеразы приводит к заметному увеличению количества делений (лимит Хейфлика превышен в таких клетках на 20 делений), т.е. поддержание длины теломер предупреждает остановку делений и гибель культуры.

Факты, опровергающие теорию:

- даже у пожилых людей репликативный потенциал делящихся клеток далеко не исчерпан (фибробласты, выделенные у 90-летних доноров,

делились в культуре только на 20 раз меньше, чем фибробласты эмбриона);

- возрастные изменения обнаруживаются и в неделящихся клетках (нейронах ЦНС) и редко делящихся клетках (мышечная ткань), т.е. старение и гибель обусловлены не тем, что достигнут лимит делений;

- в клетках мышей теломерные последовательности в десять раз длиннее, чем в клетках человека, но лимит Хейфлика составляет только 20 делений;

- клетки человека, зараженные вирусом SV40, совершают 20-60 делений сверх лимита Хейфлика, при этом у них отсутствует теломераза и продолжается укорочение теломер;

- в некоторых случаях (кератиноциты, клетки молочной железы) введение в клетки гена теломеразы вызывает удлинение теломер, но не увеличивает лимит Хейфлика;

- теломерная теория не может объяснить других возрастных изменений наследственного аппарата клетки: увеличение разрывов в цепях ДНК, изменение степени метилирования оснований, усиление прочности связывания белков с ДНК, снижение активности ферментов (в т.ч. ферментов репарации ДНК).

Позднее А.М. Оловников (2003) предложил редусомную теорию старения, в которой в качестве основной причины старения рассматривается укорочении редумер – перихромосомных линейных молекул ДНК.

### *3.4. Элевационная теория старения*

Предложена Дильманом В.М. в 1987г. Согласно этой теории, основная причина старения – возрастное повышение порога чувствительности гипоталамуса к регуляторным сигналам, поступающим от нервной системы и желез внутренней секреции. Этот процесс приводит к возрастному включению и выключению функции репродуктивной системы, к возрастным изменениям гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Следствием аналогичных возрастных изменений в системе метаболического гомеостата, регулирующего аппетит и энергетическое обеспечение функций организма энергетическое, является нарастание с возрастом содержания жира в теле, снижение чувствительности тканей к инсулину (предиабет) и развитие атеросклероза.

Впоследствии были подтверждены данные о постепенном увеличении с возрастом уровня гонадотропинов в крови у женщин. В качестве основной причины этого увеличения В.М. Дильман рассматривал постепенное

повышение порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическому торможению половыми гормонами. Возрастное увеличение веса тела, содержания жира он считал следствием генетически запрограммированного повышения порога чувствительности гипоталамического центра насыщения к «глюкозному и инсулиновому сигналам», причем ведущее значение в развитии метаболических нарушений придавалось инсулину.

Гиперинсулинемия может способствовать окислительному стрессу и тем самым независимо от гипергликемии ускорять старение и формирование ассоциированных с возрастом заболеваний, таких как сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь и рак. Гиперинсулинемия развивается вторично в связи с нарушенной способностью инсулина стимулировать метаболизм глюкозы в скелетных мышцах (резистентность к инсулину). Разработка лекарственных средств, восстанавливающих чувствительность к инсулину и снижающих уровень инсулина, может стать перспективным направлением в профилактике рака и увеличении продолжительности жизни.

*Примерные темы проектных работ и рефератов:*

1. Роль свободнорадикального окисления липидов в патологии клетки
2. Методы изучения свободных радикалов
3. Возрастные особенности антиоксидантных систем организма
4. Роль митохондрий в процессе старения: нерешенные вопросы
5. Митохондриальная ДНК и митохондриальные заболевания человека
6. История формирования теломерной теории старения: эксперименты А. Карреля, Л. Хейфлика, гипотеза А.Оловникова
7. Активность теломеразы при различных физиологических и патологических состояниях
8. Возможные пути и последствия активации теломеразы в соматических клетках
9. Генорегуляторная гипотеза В. Фролькиса и ее роль в развитии представлений о старении клеток
10. Эволюционные теории старения П. Медавара, Г. Уильямса, Т. Кирквуда

#### Тема 4. Молекулярно-генетические механизмы старения

##### *4.1. Гены, ассоциированные с продолжительностью жизни человека*

В настоящее время не вызывает сомнений наличие генетической обусловленности продолжительности жизни. Известно, что дольше живут люди, чьи родители также имели значительную продолжительность жизни. Так, лица, чьи родители прожили более 81 года, имеют продолжительность жизни на 6 лет больше тех, чьи родители умерли, не дожив до 60-летия.

Предполагаемые гены смерти и долголетия у человека можно разделить на следующие группы:

- 1) гены, гомологичные генам, определяющим долголетие у животных других видов;
- 2) гены, участвующие в поддержании клеточного равновесия тканей и репарации;
- 3) гены, ответственные за развитие основных заболеваний, связанных со старением.

Некоторые гены, ассоциированные с продолжительностью жизни человека:

а) ген аполипопротеина Е (APOE). Аполипопротеин Е - аполипопротеин<sup>4</sup> плазмы крови, входит в состав хиломикрон<sup>5</sup> и липопротеинов очень низкой плотности. Синтезируется в основном в печени и мозге. Ген апоЕ человека локализуется в 19 хромосоме и характеризуется полиморфизмом. Полиморфизм АРОЕ оказывает выраженное влияние на уровень липидов крови и предрасположенность к ряду сердечно-сосудистых заболеваний. Существуют 3 основных аллеля апоЕ: АПОЕ-ε3 («дикий тип»), АПОЕ-ε2 и АПОЕ-ε4. При этом формируются генотипы: три гомозиготных (ε4/ε4, ε3/ε3, ε2/ε2) и три гетерозиготных (ε3/ε4, ε2/ε4, ε2/ε3). У столетних выявлено отчетливое преобладание аллеля ε2 над аллелем ε4. По-видимому, наличие аллеля ε2 снижает уровень липидов плазмы и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний<sup>6</sup>. Вместе с тем, аллель ε4 сопряжен с повышенным риском возникновения ишемической болезни сердца, по сравнению с гомозиготами по ε3. С наличием аллеля ε4 связывают повышенный уровень холестерина в крови, нарушение функционирования нейронов и повышенный риск болезни Альцгеймера.

б) ген *klotho* кодирует трансмембранный белок, регулирующий чувствительность организма к инсулину. Ген назван в честь греческой

---

<sup>4</sup> Аполипопротеины - белки, входящие в состав липопротеинов.

<sup>5</sup> Хиломикроны - класс липопротеинов, образующихся в тонком кишечнике в процессе всасывания экзогенных липидов. Самые крупные липопротеины. Синтезируются энтероцитами и секретируются в лимфатические сосуды, затем попадают в кровь.

<sup>6</sup> Данные об ассоциации указанных генотипов с продолжительностью жизни, риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний остаются противоречивыми.

богини судьбы Клото, прядущей нить жизни. Белок Klotho связывается с клеточными рецепторами и подавляет внутриклеточный сигналинг инсулина и IGF-1. Дефицит Klotho приводит к ускоренному старению у мышей: уменьшению длительности жизни, бесплодию, задержке роста, гипоактивности, кожной атрофии, преждевременной инволюции тимуса, атеросклерозу, остеопорозу и эмфиземе легких. В свою очередь, сверхэкспрессия гена приводит к долголетию.

Klotho активирует транскрипционный фактор FOXO (см. далее), индуцирует марганцевую супероксиддисмутазу (Mn-SOD) и обеспечивает устойчивость к оксидативному стрессу. Обнаруживается только в некоторых органах (например, в дистальных извитых канальцах почек и в сосудистом сплетении желудочков мозга). У человека полиморфизм по гену klotho также ассоциирован с изменением продолжительности жизни, риском болезни коронарной артерии, остеопорозом и инфарктом.

в) ген рецептора инсулинподобного фактора роста (IGF-1R). Рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R) принадлежит к классу трансмембранных рецепторов, обладающих тирозинкиназной<sup>7</sup> активностью. IGF-1R широко представлен в различных клетках и тканях большинства позвоночных, является регулятором роста как в ходе развития, так и во взрослом организме. IGF-1R состоит из двух  $\alpha$ -субъединиц и двух  $\beta$ -субъединиц. При связывании инсулинподобного фактора роста с экстрацеллюлярной  $\alpha$ -субъединицей IGF-1R происходит активация киназного домена рецептора с последующим фосфорилированием тирозиновых остатков, что активирует множественные сигнальные пути и ведет к стимуляции клеточной пролиферации, подавлению апоптоза в клетках, увеличению клеточной подвижности и другим эффектам.

Вместе с этим, при ингибировании IGF1R снижается пролиферативная активность клеток, развивается проапоптотический эффект. Снижение активности инсулин/IGF-1-сигнального пути у дрозофилы, лабораторных мышей приводит к возрастанию продолжительности жизни особей, что подтверждает эволюционный консерватизм этого регуляторного механизма. Показано, что и у человека полиморфизм генов инсулинового сигнального пути связан с продолжительностью жизни.

---

<sup>7</sup> Тирозинкиназы – ферменты, катализирующие перенос фосфатного остатка от АТФ на тирозиновый остаток специфических клеточных белков-мишеней. Являются важнейшим звеном в системе передачи сигналов в клетке.

Однако, участие инсулин/IGF-1-пути в регуляции продолжительности жизни у млекопитающих является более сложным, чем у низших животных. Так, снижение инсулинового сигналинга у млекопитающих ассоциировано с диабетом, характеризующимся высоким уровнем глюкозы в крови из-за снижения ее поглощения из циркуляции тканями мышц и печени, а также из-за увеличения высвобождения глюкозы в кровь при катаболизме печени гликогена и белков. Диабет II типа приводит к ускоренному появлению возраст-ассоциированных симптомов.

г) гены FOXO. Транскрипционные факторы FOXO<sup>8</sup> играют важную роль в регуляции стрессоустойчивости и продолжительности жизни животных. При стресс-реакции FOXO запускают экспрессию генов ферментов детоксикации свободных радикалов и репарации ДНК, белков теплового шока, ингибиторов циклин-зависимых киназ. Клетка становится более устойчивой к стрессам, лучше справляется со спонтанными повреждениями, что снижает скорость старения организма и увеличивает продолжительности жизни. FOXO активируют стрессоустойчивость при умеренном стрессе, а в случае превышения определенного порога интенсивности стресса действуют как проапоптозные гены.

д) ген *bcl-2* (B-cell lymphoma 2) блокирует апоптоз во многих клеточных системах и увеличивает продолжительность их жизни. Ген кодирует белки мембраны митохондрий и в тех клетках, где он экспрессируется, признаки старения отсутствуют. При этом он не вызывает клеточной пролиферации. Также продукт гена *bcl-2* препятствует токсическому эффекту гидроксильных радикалов, защищая стареющие клетки от оксидативного стресса.

е) сиртуиновый ген SIR2/SIRT1. Белки семейства SIR2 (silent information regulator 2) – сиртуины – представляют собой эволюционно консервативные деацетилазы гистонов, способные оказывать влияние на продолжительность жизни и стресс-ответ у многих организмов (дрожжей, червей, мух и млекопитающих).

SIR2 охарактеризован как регулятор репрессии хроматина (сайленсинга) путем модификации гистонов. Сайленсинг – процесс, с помощью которого целые участки хромосом оказываются транскрипционно неактивными. SIR2 играет ключевую роль не только в формировании

---

<sup>8</sup> Первый представитель семейства (FOXA) был идентифицирован у дрозофилы как ген, мутация в котором приводит к возникновению избыточных структур головы, подобных вилке. Отсюда и название семейства Forkhead – «вилчатая головка».

молчащего хроматина, но и в стабильности генома через участие в репарации двухцепочечных разрывов ДНК. Возможно, что долгожительство в результате ограничения калорийности пищи является следствием активации сиртуинов.

У млекопитающих идентифицировано семь гомологов этого белка (SIRT1-SIRT7). Повышенная активность SIRT1 ингибирует стресс-индуцированный апоптоз, усиливает экспрессию генов репарации и антиоксидантной защиты (Mn-SOD). Следовательно, SIRT1 может увеличивать продолжительность жизни, при этом происходит замена клеточной гибели на клеточное выживание.

#### *4.2. Метилирование ДНК*

Один из факторов, определяющих уровень экспрессии генов и старческие изменения - метилирование ДНК. Метилирование ДНК - это обратимая модификация молекулы ДНК без изменения самой нуклеотидной последовательности ДНК. Метилирование можно рассматривать как часть эпигенетического<sup>9</sup> наследования.

Метилирование заключается в переносе метильной группы с S-аденозилметионина (SAM)<sup>10</sup> на 5'-атом углерода цитозина. Эту реакцию осуществляет ДНК-метилтрансфераза (DNMT). Начальные паттерны метилирования создаются DNMT в эмбриогенезе. До 5% цитозина в ДНК млекопитающих метилировано с образованием 5-метилцитозина. Это единственное постоянно модифицированное основание в ДНК высших эукариот.

Метилирование ДНК преимущественно происходит в последовательностях CpG<sup>11</sup> (рис.) и CNG (N - любой нуклеотид). Метилирование происходит в обеих нитях ДНК, не нарушает способность цитозина к комплементарному взаимодействию, при этом стабилизирует двойную спираль ДНК и, вероятно, регулирует активность генов.

---

<sup>9</sup> Эпигенетика – раздел биологии, изучающий изменения в экспрессии генов, не связанными с изменениями первичной структуры ДНК и РНК.

<sup>10</sup> S-аденозилметионин - кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп. Образуется из АТФ и метионина.

<sup>11</sup> CpG - цитозин и гуанин, объединенные фосфатом.

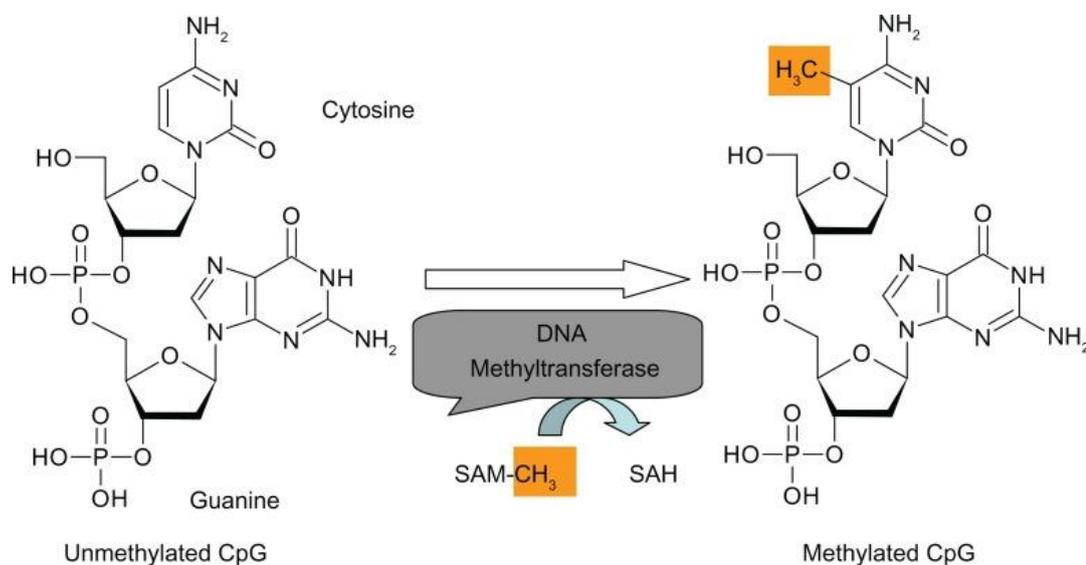


Рис. Метилирование CpG-участков ДНК

Возрастное уменьшение степени метилирования ДНК было впервые описано в 1973 г. Б.Ф. Ванюшиным и соавт. Впоследствии было показано, что уменьшение метилирования ДНК в культуре фибробластов млекопитающих положительно коррелирует с количеством делений этих клеток, тогда как в иммортализованных клетках уровень метилирования остается неизменным.

В настоящее время установлено, что с возрастом уровень метилирования геномной ДНК меняется разнонаправленно в различных CpG участках. Не только деметилирование, но и гиперметилирование ДНК способно изменять экспрессию генов. Возрастное гиперметилирование наблюдали в нормальной слизистой оболочке толстой кишки и в ряде других органов, при этом хронические воспалительные процессы (например, хронический язвенный колит или инфицирование *Helicobacter pylori*) также ассоциированы с избыточным метилированием. Метилирование генов репарации ДНК приводит их к инактивации, может способствовать возрастному накоплению мутаций и, возможно, ускоренному старению. Возникновение опухолевых процессов может быть обусловлено как гиперметилированием и инактивацией генов-супрессоров, так и гипометилированием и активацией ряда онкогенов, факторов роста.

#### 4.3. Гликозилирование белков и ДНК

Одним из механизмов, определяющих возрастные изменения клеток и тканей, может быть модификация нуклеиновых кислот и белков путем

присоединения к ним сахаров. Стабильной модификации подвергаются в основном долгоживущие внеклеточные белки, такие как коллаген, кристаллин (группа белков, входящих в состав хрусталика глаза) и эластин, а также белки мембран эритроцитов, белки тромбоцитов, фибриноген плазмы крови и др.

Реакция между глюкозой и белками известна как реакция Майяра. Глюкоза способна ковалентно, без участия ферментов, модифицировать белки в условиях *in vivo*. Неферментативное гликозилирование белков первоначально происходит по лизиновым остаткам, расположенным внутри пептидной цепи. Оно включает реакцию конденсации карбонильной группы сахара со свободной аминогруппой или  $\epsilon$ -аминогруппой лизиновых остатков. В результате быстро образуется основание Шиффа (альдимин), а затем этот лабильный промежуточный продукт подвергается перегруппировке до более стабильного продукта раннего гликозилирования, известного как продукт Амадори (кетамин). Путём дальнейших необратимых химических реакций продуктов Амадори происходит образование высокореактивных токсичных соединений, называемых «конечные продукты прогрессирующего гликозилирования» (AGE - advanced glycosylation end-products).

Конечные продукты реакции Майяра труднорастворимы, устойчивы к протеолитическому расщеплению, активны химически и способны образовывать внутримолекулярные сшивки (например, в коллагене), ковалентно связывать белки, а также некоторые другие вещества, имеющие свободные аминогруппы (ДНК, некоторые липиды), химически инактивировать окись азота (NO). Повышение концентрации продуктов Амадори и AGE связано с процессом нормального старения, а также с развитием многих возраст-ассоциированных заболеваний (диабет и его осложнения, болезнь Альцгеймера артрит, рак). Увеличение количества внутримолекулярных связей в коллагене снижает его эластичность и может являться причиной утолщения базальной мембраны, например в мезангии почек, и может приводить к почечной недостаточности при диабете, а также быть причиной возрастного снижения функции почек. Этот же механизм, вероятно, играет роль в сужении артерий, уменьшении сосудистого кровотока и снижении гибкости сухожилий.

Неферментативное гликозилирование белков и образование AGE сопровождается увеличением свободнорадикальной активности. В мононуклеарных клетках и в микроглии мозга найден рецептор к AGE и

A $\beta$ <sup>12</sup> (RAGE - receptor AGE). Связывание AGE и A $\beta$  с рецептором индуцирует генерацию оксидантов.

При диабете с высоким уровнем глюкозы наблюдаются многие признаки ускоренного старения, такие как нарушенное заживление ран, катаракта, повреждения сосудов и повышенный риск развития рака. Возможным механизмом влияния низкокалорийной диеты является снижение концентрации глюкозы в крови и уменьшение неферментативного присоединения глюкозы к долгоживущим белкам, например к гемоглобину. Снижение концентрации глюкозы приводит к снижению как гликозилирования белков, так и перекисного окисления липидов. Определяющим негативный эффект гликозилирования является не собственно присоединение глюкозы к долгоживущим белкам, а происходящее вследствие этого их окислительное повреждение.

ДНК также подвергается неферментативному гликозилированию, что приводит к мутациям из-за прямого повреждения ДНК и инактивации систем репарации, это также вызывает повышенную ломкость хромосом.

#### *4.4. Окислительный стресс и старение*

Окислительное повреждение митохондрий является одним из основных факторов старения и ассоциированных с ним заболеваний. Возрастная неустойчивость работы ЭТЦ в митохондриях вызывает увеличение образования супероксидного радикала, гидроксильного радикала и перекиси водорода.

К основным эндогенным факторам антиоксидантной защиты организма относятся некоторые ферменты и витамины. С возрастом в ряде тканей происходит снижение активности ключевых ферментов антиокислительной защиты - СОД и глутатион-пероксидазы. Возрастное снижение продукции мелатонина, обладающего высокой антиоксидантной активностью, также может играть существенную роль в развитии окислительного стресса при старении.

---

<sup>12</sup> A $\beta$  - амилоидный  $\beta$ -пептид - олигопептид, присутствующий в биологических жидкостях и тканях небольших количествах. Избыточная продукция, полимеризация и накопление  $\beta$ АП в тканях организма (в первую очередь в нервной ткани) ассоциированы с нейродегенеративными процессами, характерным для старческого возраста (болезнь Альцгеймера).

Возрастные изменения липидного состава клеточных мембран, в частности накопление в них количества длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, сопровождается изменениями функций мембран. При этом снижается активность связанных с мембраной ферментов, нарушается функция рецепторов и каналов, транспорт электролитов, уменьшается текучесть мембран в целом.

Известно более 30 продуктов окислительной модификации азотистых оснований нуклеиновых кислот, среди которых наиболее распространен и лучше других изучен 8-оксо-7,8-дигидрогуанин (8-охо-G). Гуанин (G) в ДНК обладает самым низким среди природных азотистых оснований окислительно-восстановительным потенциалом, легко окисляется в положении C8, образуя 8-охо-G. Окислительно-восстановительный потенциал последнего еще ниже, что приводит к его дальнейшему окислению. Образование 8-охо-G (и продуктов его модификации) является наиболее распространенным видом окислительного повреждения нуклеиновых кислот, а 8-охо-G считается одним из основных биомаркеров окислительного стресса. В мтДНК обнаруживается на порядок больше окислительных повреждений (8-охо-G), чем в ядерной ДНК.

8-охо-G обладает мутагенными свойствами, при репликации ДНК образуя некорректную пару 8-охо-G:A, что приводит к трансверсии  $G \rightarrow T$ . В большинстве случаев 8-охо-G распознается в двуспиральной ДНК и вырезается из нее высокоспецифичной 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазой по механизму эксцизионной репарации оснований (base excision repair, BER). Увеличение накопления 8-ОН-G его дезоксирибонуклеозида (8-охо-dGuo) в тканях млекопитающих обусловлено не столько снижением активности ферментов антиокислительной защиты, а в большей степени снижением эффективности систем репарации ДНК.

*Примерные темы проектных работ и рефератов:*

1. Генетические основы сегментарных прогерий у человека: синдром Хатчинсона–Гилфорда, синдром Вернера, пигментная ксеродерма, атаксия-телеангиоэктазия, синдром Коккейна, синдром Блума, синдром Ротмунда–Томсена и др.
2. Роль полиморфизмов APOE в возникновении сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний.
3. Роль белка p53 в запрограммированной клеточной гибели и старении

4. Современные представления об ассоциации полиморфизма гена *klotho* с продолжительностью жизни человека
5. Роль сигнального пути инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 в регуляции продолжительности жизни
6. Влияние транскрипционных факторов FOXO на продолжительность жизни модельных объектов и человека
7. Взаимосвязь ограничения калорийности рациона и активации белков-сиртуинов
8. Пути регуляции активности генов SIR2/SIRT
9. Метилирование ДНК как эпигенетический механизм регуляции активности генов
10. Метилирование ДНК – маркер биологического возраста клеток и тканей
11. Взаимосвязь окислительного стресса с уровнем метилирования ДНК
12. Неферментативное гликозилирование белков: роль в развитии возраст-ассоциированных заболеваний.
13. Ферментативная репарация окислительных повреждений ДНК: ее механизмы и биологическая роль
14. Роль некодирующих РНК в процессе старения
15. Окислительный стресс и эпигенетическая регуляция старения
16. Возрастные изменения в структуре и функциях хроматина

## Тема 5. Продолжительность жизни

### *5.1. Понятие продолжительности жизни.*

При оценке продолжительности жизни следует различать индивидуальную, максимальную, видовую и среднюю продолжительности жизни.

Индивидуальная продолжительность жизни – срок от рождения до смерти конкретного человека. Максимальная продолжительность жизни – возраст наиболее долгоживущих представителей вида. Характеризует верхнюю границу норму реакции по рассматриваемому параметру. Для человека максимальная зарегистрированная индивидуальная продолжительность жизни составляет 122 года (Жанна Кальман, Франция).

Видовая продолжительность жизни – это средний максимальный возраст, достигаемый представителями данного вида при наиболее благоприятных условиях существования, т.е. срок жизни, который ограничивается только генетическим своеобразием особей данного вида. Для человека это 95 лет – срок, который может прожить средний индивид при правильном образе жизни. Видовая продолжительность жизни в первую очередь определяется генетическими факторами и незначительно зависит от средовых факторов.

Средняя продолжительность жизни характеризует не каждого отдельного взятого человека, а средние сроки жизни поколений, многочисленных групп людей. Средняя продолжительность жизни зависит от социальных, экономических, экологических, медико-биологических и некоторых других условий (в настоящее время средняя продолжительность жизни составляет около 83 лет в Японии, 50 лет в Сьерра-Леоне, 70 лет в России). В историческом плане средняя продолжительность жизни человека постепенно увеличивается.

Ожидаемая средняя продолжительность жизни – число лет, которое в среднем предстоит прожить родившимся в данном году, если предположить, что на всей протяжении их жизни смертность в каждой возрастной группе будет такой, какой она была в данном году. По величине ожидаемой продолжительности жизни можно опосредованно судить и об уровне социально-экономического благополучия в стране, и о развитии отраслей здравоохранения и непосредственно о здоровье населения и уровне смертности.

## *5.2. Адаптационно-регуляторная теория возрастного развития*

*В.В. Фролькиса. Понятие витаукта.*

Согласно адаптационно-регуляторной теории в ходе эволюции наряду со старением возник процесс витаукта. Витаукт (лат. *vita* – жизнь, *auctum* – увеличивать) – процесс, направленный на стабилизацию жизнеспособности организма, повышающий его адаптационные возможности. Существует ряд механизмов витаукта:

- восстановление (регенерация) клеток и тканей;
- компенсация, когда клетки, органы и системы, не пострадавшие от действия повреждающих факторов, берут на себя функцию поврежденных;
- репарация ДНК.

Таким образом, возрастное развитие определяется соотношением двух разнонаправленных процессов: старения (разрушительного, универсального процесса увядания, приводящего к ограничению приспособительных возможностей организма, способствующего развитию болезней и приближающего смерть) и витаукта (компенсаторного механизма возрастной адаптации, стабилизирующего его жизнеспособность, замедляющего старение и увеличивающего продолжительность жизни). До тех пор, пока поддерживается высокий уровень процесса витаукта, живая система сохраняет свои адаптационные возможности. Однако, когда старение начинает преобладать над процессами витаукта, когда нарушаются механизмы витаукта, бурно прогрессирует возрастная деградация организма.

### 5.3. Факторы, влияющие на продолжительность жизни

а) *Генетический фактор.* Результаты большинства исследований долгожительства близнецов свидетельствуют о том, что наследуемость продолжительности жизни у человека не превышает 50%<sup>13</sup>. Вместе с тем, ряд наблюдений свидетельствуют о более значительной степени наследуемости долгожительства. Так, потомки столетних имели в 4 раза большую вероятность прожить 85 лет и более, чем потомки тех, кто умер до 73 лет.

б) *Питание.* Ограничение калорийности питания увеличивает продолжительность жизни у многих животных (нематоды, насекомые, рыбы, амфибии, млекопитающие). Этот феномен был воспроизведен во многих лабораториях разных стран мира и в настоящее время изучается с целью выяснения фундаментальных механизмов старения и путей увеличения продолжительности жизни. Показано, что для питания долгожителей характерна невысокая калорийность, низкое содержание сахара, высокое содержание растительных продуктов, витаминов.

Установлено, что именно общее снижение потребления калорий, а не какого-либо компонента пищи определяет геропротекторный эффект голодания. Эффективность ограничения калорийности питания максимальна в молодом возрасте, несколько снижается при начале диеты у животных

---

<sup>13</sup> Согласно исследованиям, проведенным в рамках международных программ под эгидой ВОЗ, на здоровье населения оказывают влияние следующие факторы:

- 1) социальные условия и образ жизни (50–52 %);
- 2) генетический статус (20–22 %);
- 3) состояние окружающей среды (18–20 %);
- 4) состояние здравоохранения (7–12 %).

среднего возраста и может оказывать неблагоприятный эффект, когда ограничения начинали у старых животных.

Важно подчеркнуть, что есть оптимум ограничения диеты. Сначала по мере снижения калорийности пищи сроки жизни прогрессивно увеличиваются, а затем это не приводит к росту продолжительности жизни и даже увеличивает смертность. Итак, не просто максимальное ограничение, а оптимум его способствует росту продолжительности жизни. Так, что ограничение калорийности диеты лабораторных мышей на 20 % не нарушает фертильности, не влияет на вес тела, вызывает умеренное снижение веса репродуктивных органов, не влияет на уровень гликемии, чувствительность к инсулину, уровень IGF-1, половых гормонов в крови, однако оказывает благоприятный эффект на показатели здоровья и продолжительность жизни мышей.

Не только уменьшение общей калорийности рациона, но и ограничение только его белкового компонента приводит к увеличению сроков жизни. Более того, увеличение продолжительности жизни отмечено и при ограничении потребления не всего белка, а даже одной аминокислоты. Так, 2-3-кратное снижение содержания аминокислоты - триптофана - в рационе приводило к заметному удлинению жизни лабораторных животных. Снижение концентрации метионина в диете с 0.86 до 0.17% также увеличивало продолжительность жизни крыс.

Ограничение калорийности диеты обладает профилактическим действием, отодвигает сроки наступления возрастной патологии – нарушений функции сердца, атеросклероза, диабета, почечных заболеваний, повреждения костной ткани. Такая диета снижает синтез ДНК и митотическую активность тканей, стимулирует апоптоз, который элиминирует пренеопластические клетки в тканях организма, замедляет накопление в них мутаций, замедляет старение иммунной системы, замедляет развитие возрастной патологии, включая нейродегенеративные процессы и возникновение новообразований.

*в) Экологические факторы.* Продолжительность жизни зависит от социальных и экологических факторов. Так, значительные изменения в политической и экономической жизни могут рассматриваться как социальный стресс, оказывающий влияние на продолжительность жизни. Стресс вызывает в организме обменные нарушения, сходные с теми, которые наблюдаются при естественном старении. Экологически опасные факторы увеличивают вероятность возникновения патологии и приводят к

уменьшению продолжительности жизни. К экологически обусловленным заболеваниям относят: врожденные пороки развития, болезни эндокринной системы, болезни крови и сердечно-сосудистой системы, злокачественные новообразования, болезни иммунной системы, заболевания дыхательных путей. Вместе с тем, сочетание благоприятных экологических факторов способствует долголетию и даже несколько сглаживает значение наследственных факторов.

*г) Двигательная активность.*

Достижения пауки и техники, научно-техническая революция облегчили труд человека, который в наши дни выполняет гигантскую работу, не затрачивая на это значительных физических усилий. Если физические нагрузки, затрачиваемые при работе в начале века, принять за 100, то сейчас они равны 1%. Современная цивилизация приводит к снижению физической активности человека - гиподинамии.

У животных, находившихся в состоянии гиподинамии, обнаруживаются значительные изменения на всех уровнях жизнедеятельности организма: нарушение кровоснабжения сердца и мозга, кровоизлияния, очаговые деструкции и кислородное голодание в этих органах. При гиподинамии снижается интенсивность окислительных процессов в сердце и скелетных мышцах, изменяется нейрогуморальная регуляция органов и тканей (ослабевают нервные влияния и растет чувствительность к гуморальным факторам). Ограничение движения приводит к ослаблению интенсивности восстановительных процессов, к ограничению поступления потока импульсации с рецепторов мышц в нервные центры. Все это ограничивает приспособительные возможности организма, в условиях гиподинамии чаще возникают и тяжелее протекают многие патологические процессы.

И.А. Аршавский сформулировал «правило скелетных мышц». Это правило доказывает, что существует связь между двигательной активностью и видовой продолжительностью жизни - заяц живет больше, чем малоактивный генетически близкий ему кролик, лошадь больше коровы, белка больше крысы. При этом, дозированными нагрузками удавалось продлить жизнь кроликов до «заячьих» сроков.

Таким образом, ограничение движения сокращает продолжительность жизни организма. Существует ряд клинико-физиологических наблюдений, свидетельствующих о высокой двигательной активности долгожителей. Долгожители ведут более активный образ жизни, отличаются более высоким

уровнем трудоспособности. Показано, что для долгожителей типично раннее начало и позднее окончание трудовой деятельности. По материалам, собранным в Абхазии, почти все долгожители (93%) продолжали работать, их трудовой стаж нередко превышал 60 лет.

д) *Температура.* В 1917 г. Д. Нортроп доказал, что снижением температуры тела дрозофил можно значительно увеличить продолжительность их жизни. Подобный эффект может быть достигнут и на других, более сложно организованных холоднокровных - рыбах, земноводных. Более того, в естественных условиях обитания рыбы, лягушки в холодных водоемах живут дольше, чем в теплых. Пролонгирующий эффект снижения температуры, изученный у десятков видов животных, проявлялся как на многоклеточных организмах, так и на культурах клеток разного происхождения, в том числе клеток человека. Существует обратная зависимость между температурой тела, напряженностью обменных процессов и сроками жизни.

У теплокровных животных относительное постоянство температуры тела - обязательное условие сохранения жизни, условие поддержания оптимальной активности ферментов, течения обменных процессов. Показано, что при содержании лабораторных крыс при температуре 9°C только 12% подопытных животных доживало до 550-го дня, контрольных - 92%. В среде с низкой температурой интенсивность обменных процессов нарастает, это направлено на сохранение температурного гомеостаза. Активацией энергетических процессов, усилением обмена веществ в организме объясняется уменьшение продолжительности жизни животных при помещении их в среду с низкой температурой. Кроме того, у охлажденных животных чаще возникают различные заболевания, особенно пневмонии, ведущие к гибели. Таким образом, существенное снижение температуры среды ведет к сокращению продолжительности жизни млекопитающих. Вместе с этим незначительные изменения температуры (на 2-3°C) может привести к увеличению продолжительности жизни млекопитающих (по данным В.В. Фролькиса почти в 1,5-2 раза).

Есть группа животных, у которых возникает периодическое снижение температуры, связанное со спячкой. Оказывается, что их продолжительность жизни больше, чем у животных, не обладающих этим свойством. Так, если продолжительность жизни обычной мыши 3-4 года, то мыши, впадающие в спячку, доживают до 8 и более лет. У летучей мыши, впадающей ежедневно в состояние оцепенения, продолжительность жизни достигает 18 лет.

e) *Геропротекторы* - вещества, способные увеличивать продолжительность жизни животных. В настоящее время известно несколько десятков подобных соединений.

#### Природные и синтетические антиоксиданты.

Предложение использовать антиоксиданты в качестве геропротекторов основано на свободнорадикальной теории старения. Препараты, обладающие свойствами антиоксидантов (гидрохлорид цистеина, 2-меркаптоэтиламин, бутилгидрокситолуол, аскорбиновая кислота, 2-меркаптоэтанол), увеличивали продолжительность жизни мышей различных линий, однако действие их было непостоянным и не всегда воспроизводилось.

Другие геропротекторы-антиоксиданты:

- эпигид (2-этил-6-метил-3-оксипиридин - структурный аналог витамина B6)

- $\alpha$ -токоферол (витамин E)

- $\beta$ -каротин и ретинол (витамин A).

Селен как компонент глутатион-пероксидазы преимущественно защищает от повреждений клетки, индуцированные липидными перекисями, предотвращает аутоокисление липидных мембран и необходим для нормального всасывания витамина E и задержке его в плазме.

Близко к витаминам стоит новокаин, прокаин, или же, как его называет Ана Аслан, геровитал H3. В экспериментах А. Аслан было показано, что геровитал увеличивает среднюю продолжительность жизни на 18-21 %. Д. Ф. Чеботаревым и его сотрудниками показано, что у больных после применения препарата улучшалось самочувствие, кислородный и электролитный обмен, функция печени и надпочечников. Вместе с тем отмечались и отрицательные стороны - ухудшалось коронарное кровообращение, учащались аллергические реакции.

Антиоксиданты-геропротекторы кроме положительного влияния на организм, обладают и выраженными побочными эффектами. Такими, например, как усиление канцерогенеза в толстой кишке ( $\alpha$ -токоферол), увеличение частоты развития аденом островков поджелудочной железы ( $\beta$ -каротин и ретинол), увеличение концентрации холестерина и усиление его отложение в аорте (селен) и др. Однако подобные данные относятся к синтетическим биодобавкам, содержащим повышенные концентрации витаминов и антиоксидантов. Положительное влияние богатой теми же веществами растительной пищи при этом сомнений не вызывает.

Способностью увеличивать продолжительность жизни многих

модельных организмов (дрожжей, нематод, плодовых мух, рыб) и замедлять появление старения обладает ресвератрол (3,5,4'-тригидроксистильбен). Ресвератрол - природный фитоалексин, синтезируется некоторыми растениями в качестве защиты от паразитов, бактерий, грибов и обладает рядом фармакологических эффектов: антиоксидантным, кардиопротекторным, противораковым, противовоспалительным, нейропротекторным. Существуют данные, что ресвератрол может тормозить канцерогенез на разных его стадиях.

Однако, снижение окислительного повреждения в тканях не всегда ассоциировано с увеличением продолжительности жизни. Так, исследование окислительного повреждения тканей лабораторных мышей и родственных долгоживущих грызунов – голых землекопов<sup>14</sup>, показало, что окислительное повреждение более выражено у землекопов (от 1.5 до 10 раз в зависимости от ткани и метода исследования). Ткани землекопов также имели более низкий уровень антиоксидантов.

Нейротропные средства. Снижение с возрастом уровня катехоламинов в головном мозге (преимущественно в гипоталамусе), нарушение их соотношения с другими биогенными аминами (в частности с серотонином) рассматривают как один из основных механизмов, определяющих возрастные изменения в нейроэндокринной системе и организме в целом. К природным катехоламинам относятся адреналин, норадреналин и дофамин. Катехоламины определяют состояние симпатического отдела вегетативной нервной системы, играют важную роль в нейрогуморальной регуляции и нервной трофике, участвуют в обмене веществ и приспособительных реакциях организма, обеспечивая постоянство внутренней среды и физиологических функций (гомеостаз).

Введение мышам противэпилептического препарата дифенилгидантоина (дифенин), увеличивающего в ЦНС уровень биогенных аминов на 25% увеличивало среднюю продолжительность жизни животных и в 2,3 раза снижало частоту развития спонтанных опухолей. Вместе с тем, у крыс дифенин не влиял на продолжительность жизни и общую частоту спонтанных опухолей, однако снижал частоту развития злокачественных

---

<sup>14</sup> Голый землекоп (*Heterocephalus glaber*) – небольшой роющий грызун, отличается уникальными для млекопитающих особенностями: сложной социальной организацией колонии, холонокровностью, нечувствительностью к некоторым формам боли (термическим ожогам и химическим ожогам кислотами), выносливостью к высоким концентрациям CO<sub>2</sub>. Живёт на порядок дольше других грызунов подобного размера (до 28 лет).

новообразований и замедлял старение репродуктивной системы<sup>15</sup>.

Пептид дельта-сна (DSIP - Delta sleep-inducing peptide, Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu) является одним из нейромодуляторных пептидных биорегуляторов. Одним из характерных эффектов пептида является его способность подавлять индуцированное стрессом перекисное окисление липидов клеточных мембран в мозге и на периферии. Важным свойством DSIP является его стресс-защитная и адаптогенная активность. На основе синтетического пептида DSIP разработан препарат, получивший название «дельтаран».

Гормоны. При старении наступают сложные изменения в системе гипоталамус – гипофиз – железы внутренней секреции. Различные исследователи пытались увеличить сроки жизни, воздействуя на отдельные звенья этой системы. Оказалось, что введение мужского полового гормона – тестостерона – уменьшает продолжительность жизни, а женского – эстрадиола – увеличивает. Гормоны коры надпочечников вызывают выраженное увеличение продолжительности жизни у дрозофил и неопределенно влияют на сроки жизни млекопитающих. Возрастные изменения в организме могут быть обусловлены и снижением продукции гормона роста. При этом предполагалось, что введение экзогенного гормона роста может замедлять процесс старения. Однако лечение гормоном роста наряду с увеличением мышечной массы приводило к развитию ряда побочных эффектов: отеку и болям в суставах, синдрому запястного канала, гинекомастии и предиабету.

Введение лабораторным животным (мышам) мелатонина – основного гормона эпифиза – увеличивало среднюю продолжительность их жизни на 20%. В серии исследований было установлено, что длительное введение пептидного препарата эпифиза – эпиталамина – увеличивает продолжительность жизни самок крыс, двух линий мышей, а также плодовых мух. На основе аминокислотного анализа эпиталамина сконструирован пептид эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly). Даже в небольших концентрациях эпиталон увеличивал среднюю продолжительность жизни на 25-40 % в зависимости от линии и пола животных. Эффекты эпиталамина и эпиталона во многом совпадали с действием мелатонина. Эпиталамин стимулирует синтез эпифизом серотонина, N-ацетилсеротонина, мелатонина, а также ночную секрецию мелатонина у взрослых и старых крыс. У самок старых

---

<sup>15</sup> По заключению Международного агентства по изучению рака (МАИР) дифенин отнесен к вероятно канцерогенным для человека веществам.

крыс эпиталамин снижал уровень лютеинизирующего гормона и пролактина, уменьшал порог чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему действию эстрогенов. Есть данные, что эпиталон в соматических клетках человека может индуцировать экспрессию теломеразы и элонгацию теломер.

Таким образом, введение ряда гормонов и удаление отдельных желез внутренней секреции влияют на продолжительность жизни. При этом следует иметь в виду:

- при старении возникают полигормональные изменения, и введение одного гормона, может вызвать не оптимальные сдвиги, введение гормона по принципу отрицательной обратной связи подавляет его синтез в организме;
- возникающие под влиянием введения гормона изменения в других железах внутренней секреции могут принимать неконтролируемый характер и приводить к неблагоприятным последствиям;
- при старении изменяется не только концентрация гормонов в крови, но и реактивность к ним тканей, поэтому введение гормонов в пожилом и старческом возрасте может вызвать необычные нарушения в клетках и органах.

*Примерные темы проектных работ и рефератов:*

1. Различия продолжительности жизни в разных странах и регионах: возможные причины
2. Продолжительность жизни в разные исторические эпохи: прогнозы на будущее
3. Методы определения видовой продолжительности жизни
4. Старение и продолжительность жизни животных в филогенезе
5. Витаукт: генотипические и фенотипические механизмы
6. Молекулярно-генетические механизмы действия калорийно-ограниченной диеты
7. Стресс, старение и продолжительность жизни
8. Продолжительность жизни в Ульяновской области и других регионах России: сравнительный анализ
9. Продолжительность жизни и состояние окружающей среды
10. Половые различия в продолжительности жизни
11. Географические центры долгожительства
12. Медико-антропологические особенности долгожителей

13. Долгожительство и «0 гипотеза» Г. Йоргенсена
14. Демографическая ситуация современной России
15. Демографическое старение: возможные причины
16. Психические особенности долгожителей
17. Антиоксиданты: геропротекторы или канцерогены?
18. Долголетие голых землекопов: возможные причины и механизмы
19. Геропротекторы, адресованные в митохондрию: проект «ионы Скулачева»
20. Геропротекторное действие адаптогенов растительного происхождения: механизм действия
21. Перспективы применения антидиабетических бигуанидов как геропротекторов
22. Влияние энтеросорбентов на продолжительность жизни: экспериментальные исследования
23. Роль эпифиза в развитии возрастных изменений организма
24. Влияние пептидов эпифиза на продолжительность жизни

### **Список рекомендуемой литературы:**

#### **а) основная литература**

1. Архангельская Г.С. Избранные лекции по геронтологии и гериатрии [Электронный ресурс] : учебное пособие / Г.С. Архангельская, Р.Ф. Бакчеева, П.В. Борискин. — Электрон. текстовые данные. — Самара: РЕАВИЗ, 2013. — 412 с. — 2227-8397. — Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/18403.html>
2. Попов Б.В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток [Электронный ресурс] / Б.В. Попов. — Электрон. текстовые данные. — СПб. : СпецЛит, 2010. — 320 с. — 978-5-299-00430-4. — Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/45658.html>
3. Хисматуллина З.Н. Социальная геронтология [Электронный ресурс] : учебное пособие / З.Н. Хисматуллина. — Электрон. текстовые данные. — Казань: Казанский национальный исследовательский технологический университет, 2011. — 137 с. — 978-5-7882-1056-8. — Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/62282.html>
- 4.

#### **б) дополнительная литература**

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения : в 2 т. Т. 1 / Анисимов Владимир Николаевич. - 2-е изд., доп. - СПб. : Наука, 2008.

2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения : в 2 т. Т. 2 / Анисимов Владимир Николаевич. - 2-е изд., доп. - СПб. : Наука, 2008. - 434 с.
3. Столбовская О. В. Основы биологии старения : учеб.-метод. комплекс / О. В. Столбовская, С. В. Ермолаева. - Ульяновск : УлГУ, 2008. - 69 с.
4. Успехи геронтологии: Эскулап, Санкт-Петербург. Доступный архив: 2008-2016 — Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/37790.html>

#### **в) программное обеспечение**

- операционная система семейства Microsoft Windows Professional 8.1; Windows SL 8.1;
- офисное программное обеспечение - Microsoft Office Std;
- браузеры - Internet Explorer, Mozilla FireFox, Google Chrome, Opera;
- «Антиплагиат ВУЗ»: программная система для обнаружения текстовых заимствований в учебных и научных работах;
- Антиплагиат-интернет: программный комплекс поиска текстовых заимствований в открытых источниках сети интернет.
- 

#### **г) базы данных, информационно-справочные и поисковые системы**

- Электронный каталог библиотеки УлГУ
- ЭБС «IPRbooks»
- ЭБС «Лань»
- ЭБС «Консультант студента»
- ЭБД РГБ
- Успехи геронтологии (Геронтологическое общество при РАН <http://www.gersociety.ru>)

*Учебное издание*

**Е.П. Дрождина, О.В. Столбовская, Н.А. Курносова, Н.А. Михеева**

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ**

**по дисциплине**

***Основы биологии старения***

**для магистрантов направления подготовки**

**06.04.01 Биология**