

А.Г. Голубев

БИОХИМИЯ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ

НИИ экспериментальной медицины РАМН, 197376 Санкт-Петербург; ул. акад. Павлова, 12; эл. почта: alalal@rol.ru

Обзор биохимических механизмов, лежащих в основе известных способов продления жизни и/или замедления скорости старения, приводит к выводу, что все они тем или иным путем модифицируют баланс между образованием активных форм кислорода и карбонильных соединений и активностью систем защиты макромолекул от них. Общей мишенью геропротекторного действия антиоксидантов, мелатонина и антидиабетических бигуанидов может быть дыхательная цепь митохондрий. У биологических видов, главным фактором эволюции которых была г-селекция (нематоды, дрозофилы, мыши, крысы), важнейшим регулируемым фактором продолжительности жизни является баланс между анаболическими/репродуктивными функциями и активностью защитных систем. На молекулярном уровне ось этого баланса образуют транскрипционные факторы группы forkhead, а на физиологическом уровне он определяется калорийностью питания и двигательной активностью через механизмы, центральные позиции в которых занимают инсулиноподобные пептиды, а также гормон роста и лептин или их функциональные аналоги. У видов, эволюция которых была обусловлена К-селекцией (высшие приматы вообще и люди в особенности), этот баланс менее важен, а действие биохимических факторов старения все более преломляется через высшие регуляторные системы. В старении таких организмов особую роль играют катехоламинергические механизмы регуляции нейроиммуноэндокринных отношений и сердечно-сосудистая система, а оптимальная двигательная активность более важна, чем низкая калорийность питания. При сопоставлении этих выводов с демографическими данными получается, что все достижения геронтологии сводятся к подтверждению правил здорового долголетия, известных издревле. В оптимальных социально-экономических условиях для повышения личных шансов на приближение к максимальному документированному возрасту (122 года) в удовлетворительном состоянии нужны (если не считать отказ от курения и других злоупотреблений) высокая физическая активность, адекватное питание при высоком содержании фруктов и овощей, оптимизм и своевременное лечение конкретных болезней. Узкое место в реализации этих резервов находится уже вне науки — в массовом сознании.

Ключевые слова: старение, продолжительность жизни, антиоксиданты, активные формы кислорода, карбонильные соединения, катехоламины, гормоны, физическая активность, питание, эволюция.

По одной из точек зрения, на природу старения, биохимическую основу этого досадного свойства живых организмов, составляют избыточные химические потенции молекул, необходимых для поддержания жизни [6, 20]. Самые известные из обладателей такого избытка — кислород и его активные формы, а так-

же оксид азота — инициируют цепные свободнорадикальные процессы. Свободнорадикальная теория старения приобрела статус общепризнанной [7]. Еще одной большой группой метаболитов, химическая активность которых выходит за рамки необходимого для жизни, являются карбонильные соединения. Примерами могут быть глюкоза и другие восстанавливающие сахара, способные через образование шиффовых оснований модифицировать макромолекулы так, что это сопровождается их инактивацией и образованием агрегированных продуктов, которые не вовлекаются в метаболические процессы и поэтому могут накапливаться в организме. Мишенями действия активных форм кислорода и азота (АФКА) и активных карбонильных соединений (АКС) могут быть белки, нуклеиновые кислоты, липиды мембран. Продукты этого действия выводятся из организма при замене быстро обновляющихся компонентов, но накапливаются в медленно обновляющихся. К числу последних относятся компоненты внеклеточного матрикса и генетического аппарата нейронов. Процессы, протекающие с участием АФКА и АКС, тесно взаимосвязаны: свободнорадикальные реакции сопровождаются образованием АКС, в число которых входят многие продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), а продукты модификации макромолекул карбонильными соединениями являются субстратом свободнорадикальных реакций. Стоит, однако, отметить, что некоторые АКС могут образовываться в организме и повреждать молекулярные структуры клеток без кислорода и каких-либо свободных радикалов, примером чему может быть побочный продукт гликолиза метилглиоксаль. Кроме того, действие АФКА и АКС на организм реализуется с участием целого ряда других молекул, среди которых особую роль в старении млекопитающих играют катехоламины и стероиды [3]. В отличие от нужных организму реакций, которые катализируются и регулируются ферментами, химические взаимодействия между отмеченными выше и многими другими метаболитами происходят неферментативным путем. Поскольку такие процессы основаны на неотъемлемых свойствах метаболитов, они являются неизбежными спутниками метаболизма, и для краткости их можно назвать параметаболическими [5].

Подавление параметаболических процессов

Свободнорадикальные реакции

У аэробных организмов основной вклад в параметаболические процессы вносят свободнорадикальные реакции. Целесообразность подавления таких реакций и/или ликвидации их последствий с целью продления жизни, прямо следует из свободнорадикальной теории старения. Воздействия, осуществляемые в соответствии с таким подходом, могут быть направлены на источники образования свободных радикалов, на развитие цепных свободнорадикальных реакций или на репарацию повреждений, вызываемых этими реакциями и их продуктами.

Биохимические механизмы, через которые реализовались эволюционные тенденции к увеличению продолжительности жизни, действуют в основном на первом и третьем из названных уровней, что подтверждается обратной корреляцией видовой продолжительности жизни со способностью митохондрий производить АФК и прямыми корреляциями с активностями антиоксидантных и репаративных систем [19].

В экспериментах аналогичные ситуации возникают, когда активности антиоксидантных ферментов изменяются в результате мутаций, селекции и/или генно-инженерных манипуляций. В целом, результаты таких экспериментов подтверждают наличие связи между повышением активности или эффективности антиоксидантных систем и увеличением продолжительности жизни благодаря снижению скорости старения [19], причем центральное место в вырисовывающихся системах взаимоотношений занимает сочетание супероксиддисмутазы и каталазы, которые только при совместном действии могут снижать продукцию гидроксильных радикалов. Но при всей теоретической важности этих исследований, возможность прямого перенесения таких же подходов в практику здравоохранения сомнительна. В этом плане более интересны эксперименты, в которых увеличение максимальной (до двукратного) и средней (примерно в полтора раза) продолжительности жизни нематод *Caenorhabditis elegans* имело место, когда в среду содержания этих организмов добавляли синтетические низкомолекулярные препараты, воспроизводящие каталитическую активность сразу обоих ферментов, и супероксиддисмутазы, и каталазы [86] и, таким образом, действующие на первом из вышеназванных уровней.

Гораздо большее распространение в эксперименте и практике получили препараты, действующие на втором из этих уровней — антиоксиданты в прямом химическом смысле этого термина, т. е. агенты, способные гасить цепные свободнорадикальные реакции, принимая

на себя неспаренные электроны при химических взаимодействиях со свободными радикалами. В живом организме к числу антиоксидантов относятся витамины Е, С и А и их производные, а также целый ряд эндогенных продуктов. Многочисленные данные свидетельствуют от том, что введение антиоксидантов, как природных, так и синтетических, *in vivo* подавляет накопления продуктов свободнорадикальных реакций в организме и может сопровождаться улучшением иммунологических, неврологических, эндокринных, биохимических и других показателей у старых животных и людей. Необозримое число исследований посвящено применению антиоксидантов для лечения болезней и их осложнений, патогенез которых включает в себя активацию свободнорадикальных процессов. К числу этих болезней относятся основные недуги пожилого возраста, как то, атеросклероз, артрит, болезнь Альцгеймера, многие формы рака. Очевидно, что всякий раз, когда такие методы способствуют продлению жизни или излечению экспериментального животного или больного, тем самым увеличивается и средняя продолжительность жизни в популяции в целом. На этом фоне эксперименты, в которых конечными показателями действия антиоксидантов являются именно замедление старения и/или увеличение потенциала продолжительности жизни, сравнительно немногочисленны. Такие исследования были впервые проведены на рубеже 60-х и 70-х годов XX столетия авторами свободнорадикальной теории старения Д. Харманом и Н.М. Эмануэлем. О результатах, достигнутых на этом пути почти за полвека работы с основными объектами геронтологических исследований, можно судить по таблице, приведенной ниже.

В целом создается впечатление, что, действительно, можно найти такие режимы применения антиоксидантов, которые приводят к увеличению продолжительности жизни, максимум на 30%. Но этот вывод приходится обставать важными оговорками.

Во-первых, увеличение продолжительности жизни возможно при оптимальных режимах таких воздействий, как облучения или низкие дозы метаболических ядов [123].

Во-вторых, недостаток антиоксидантных витаминов или другие дефекты содержания животных могут приводить к развитию патологических состояний, снижающих продолжительность жизни, и поэтому ее увеличение антиоксидантами может быть результатом компенсации фактического авитаминоза, существующего в экспериментальных условиях. Это особенно относится к наиболее ранним исследованиям.

В-третьих, в ряде случаев (не включенных в таблицу) геропротекторный эффект антиоксидантов наблюдался на моделях ускоренного старения, например, мы-

Антиоксиданты и продолжительность жизни экспериментальных животных

Объект	Антиоксидант	Примечания	Продолжительность жизни	
			Средняя	Макс.
Нематоды				
<i>C. elegans</i>	Токотриенол	Adachi et al., 2000 [11]	+	0
<i>C. elegans</i>	Ацетат токоферола	Adachi et al., 2000 [11]	0	0
<i>C. elegans</i>	Витамин Е	Достаточно наличие в среде в первые три дня жизни, дальнейшее наличие или отсутствие ничего не меняет Harrington, 1988 [54]	+30%	+30%
	Витамин С	Harrington, 1988 [54]	0	0
Плодовые мушки				
<i>D. melanogaster</i>	Витамин Е	Miquel et al., 1982 [91]	+14%	–
	2-Этил-6-метил-3-оксипиридин	Обрабатывались личинки	+18%	+17%
		Обрабатывались имаго Личинки + имаго Obukhova et al., 1979 [96]	+12% +18–20%	+6% +10–17%
	β -каротин	Massie et al., 1980 [24]	0	0
	Аскорбиновая кислота	Massie et al., 1991 [83]	0	0
	Нордигидрогвайяретовая кислота	Miquel et al., 1982 [91]	+20%	+20%
	Тиазолидинкарбоновая кислота	Miquel et al., 1982 [91]	+8–14%	+8–14%
	Мелатонин	Bonilla et al., 2002 [25]	+13%	+33%
<i>Z. paravittiger</i>	β -ионол	Bains et al., 1997 [18]	+15–27%	+15–27%
	Витамин Е	Kakkar et al., 1996 [66]	+17–31%	+17–20%
Мыши				
СЗН	Этоксихин	Comfort et al., 1971 [31]	+18	+25%
SHK	2-Этил-6-метил-3-оксипиридин	Эмануэль и соавт., 1977 [38]	+	+
С67BL/6J	Витамин С	Massie et al., 1984 [81]	+9%	+3%
С67BL/6J	β -каротин	Massie et al., 1984 [82]	0	0
BALB/C	β -ионол	Clapp et al., 1979 [29]	+30%	0
BC3F1	β -меркаптоэтанол	Heidrick et al., 1984 [56]	+13%	+12%
LAF1	β -меркаптоэтиламин	Harman et al., 1968 [52]	+29%	0
Долгоживущий гибрид	Этоксихин+ β -меркаптоэтиламин	Harris et al., 1990 [55]	0	0
СЗН	Витамин Е	Blackett et al., 1981 [23]	+	0
BALB/C	Витамин Е	Morley, Trainor, 2001 [93]	0	0
С57BL/6NIA	Смесь витамина Е, глутатиона, мелатонина и экстракта клубники	С возраста 18 мес Lipman et al., 1998 [75]	0	0
С57BL/6	Смесь витаминов А, С, Е, рутина и селена	С возраста 2–9 мес	+10–16%	+10–16%
		С возраста 16–23 мес Bezlepkin et al., 1996 [22]	0	0
С57ВК/6J	α -Фенил-трет-бутилнитрон	С возраста 24 мес Saito et al., 1998 [111]	+4%	+5%
	Кофермент Q	Соловьева и соавт., 1999 [8]	0	0
СВА	Мелатонин	Anisimov et al., 2001 [14]	+5%	+17%
Крысы				
	Витамин Е	Только при диете, богатой полиненасыщенными жирными кислотами. Porta et al., 1980 [104]	+12%	0
	Витамины А, С и Е плюс β -ионол	Hollozsi, 1998 [59]	0	0
	Кофермент Q	Lonnrot et al., 1995 [76]	0	0

шах линии SAM, которым свойственно, среди прочего, состояние хронического окислительного стресса и ускоренное развитие амилоидозов. Примером того, сколь интересными могут быть результаты, получаемые на таких моделях, может быть исследование влияния табачного дыма на хомяков. У этих животных амилоидоз относится к числу основных причин смерти, а продолжительность жизни увеличивалась при ежедневной десятиминутной экспозиции сигаретному дыму, что снижало массу тела и каким-то образом тормозило развитие амилоидоза [125]. Другим примером могут быть мыши NZB×NZW/F1, используемые как модель системной волчанки и имеющие среднюю продолжительность жизни всего 33 нед, которая при введении N-ацетилцистеина увеличивается на 15% [115]. Эти результаты можно квалифицировать скорее как лечение патологических состояний, которые специфичны для таких линий, чем как увеличение потенциала продолжительности жизни мышей. В какой-то степени это замечание справедливо для всех линейных животных. Исследования специально отловленных диких мышей из нескольких популяций показали, что в любой из них средняя и максимальная продолжительность жизни примерно на 20% и 15%, соответственно, выше, чем в лабораторных линиях [90]. В этой связи можно отметить отсутствие влияния этоксихина в сочетании с β-меркаптоэтаноламином на продолжительность жизни у долгоживущих гибридов мышей [55], хотя оба агента продлевали жизнь мышам чистых линий.

В-четвертых, только в одном (!) исследовании [14] анализ кривых выживаемости был достаточно подробным, чтобы сделать вполне определенный вывод о снижении скорости старения — у мышей при введении мелатонина. Но именно в этом случае эффект едва ли связан только с собственными антиоксидантными свойствами вводимого агента, обладающего высокой биологической активностью со многими проявлениями. В частности, мелатонин вызывает индукцию супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы [108]. Увеличение продолжительности жизни при введении мелатонина продемонстрировано и на дрозофилах [25], причем только в этих опытах максимальная продолжительность жизни насекомых увеличилась больше, чем средняя (как и у мышей), и изменения кривых дожития соответствовали замедлению старения. В других случаях, когда приведены данные и о средней, и о максимальной продолжительности жизни или кривые дожития, результаты более соответствуют общему повышению жизнеспособности (например, вследствие компенсации какого-либо дефицита в питании), чем замедлению того снижения жизнеспособности, которое происходит при старении. Соответственно, в некоторых работах показано, что эффект антиоксидантов более выражен в раннем возрасте, чем в позд-

нем, — например, при использовании смеси антиоксидантов, включающей в себя витамины А, С и Е, а также рутин и селен [91]. В исследовании, где мышам давали антиоксиданты, начиная не с раннего, а со среднего возраста (18 мес), влияние на продолжительность жизни не оказывали ни витамин Е, ни глутатион, ни мелатонин, ни богатый полифенольными антиоксидантами экстракт клубники. Кроме того, при таком режиме введения эти агенты не влияли на результаты патоморфологических исследований [87].

В некоторых исследованиях (см. табл. 1) антиоксидант увеличивал продолжительность жизни, даже если он мог действовать только в самом начале жизни, а затем отменялся, или же (у дрозофил) — только на личиночной стадии, тогда как продолжительность жизни определялась у взрослых насекомых. Это значит, что при анализе влияния антиоксидантов не только в таких, но и в других случаях необходимо учитывать то, что *in vivo* механизм их действия может не ограничиваться только замедлением накопления продуктов свободно-радикальных реакций, какое наблюдается в химических системах. Мелатонин является не единственным примером такого рода. У нематод и дрозофил токоферол, вопреки своему названию, снижает плодовитость [18, 54]. У дрозофил антиоксиданты, в том числе витамин Е, в дозах, увеличивающих продолжительность жизни, снижают интенсивность дыхания [91]. Влияние антиоксидантов на дыхание может быть связано с тем, что восстановленные компоненты дыхательной цепи митохондрий фактически являются радикалами. Антиоксиданты, принимая на себя неспаренные электроны с дыхательной цепи, могут не только снижать трансмембранный протонный градиент и продукцию АТФ, но и конкурировать за электроны с кислородом и снижать образование его активных форм. Такого рода эффекты продемонстрированы для этоксихина [109], нордигидрогваяретовой кислоты [101], бутилированного гидроксианизола [41] и β-ионола [48], витамина Е [78]. Таким образом, различия в эффективности антиоксидантов как средств продления жизни могут быть связаны с различиями в их действии на дыхательную цепь, что в геронтологическом аспекте практически не исследовано. Между тем, высказываются предположения, что высокий уровень диссипации протонного градиента внутренней митохондриальной мембраны, на что уходит до трети всей продукции восстановительных эквивалентов в клетке, может снижать восстановленность дыхательной цепи и, соответственно, образование АФК и, таким образом, препятствовать старению, в чем, возможно, и состоит функциональный смысл такой расточительности [27].

В некоторых экспериментах введение антиоксидантов сопровождалось индукцией антиоксидантных ферментов [17, 66] (вероятнее всего, продуктами окис-

ления антиоксидантов). α -Токоферол ингибирует некоторые формы протеинкиназы С и липоксигеназы, причем, эти эффекты не воспроизводятся β -токоферолом и, стало быть, не связаны с антиоксидантной активностью [16]. Нордигидрогваяретовая кислота известна как ингибитор липоксигеназы, которая в свою очередь может быть источником не только биологически активных и при этом легко окисляемых производных арахидоновой кислоты, но и активных форм кислорода [117]. N-ацетилцистеин является не только прямым антиоксидантом, но еще и донором сульфгидрильных групп для глутатионовой системы, которая выполняет, кроме антиоксидантных, еще и другие функции, в частности, инактивирует активные карбонильные соединения (см. [5]). У мышей антиоксиданты могут влиять на среднюю продолжительность жизни, подавляя развитие опухолей, которые у многих линий вносят существенный вклад в общую смертность [2]. Действие антиоксидантов на опухоли в свою очередь может быть связано с участием свободных радикалов в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, как раковых, так и клеток иммунной системы, а также с их другими регуляторными функциями [36].

Таким образом, антиоксиданты могут не только препятствовать свободнорадикальному повреждению тканей, но и модифицировать некоторые физиологические функции. Примером того, насколько непонятным может быть механизм действия у агента, предложенного в качестве геропротектора на основании его антиоксидантных свойств, являются нитроновые спиновые ловушки [42]. Эти соединения повышают устойчивость животных к экспериментальным insultам, в патогенезе которых центральное место занимает активация свободнорадикальных процессов, и улучшают способность старых животных к обучению. Введение таких агентов мышам с возраста 24 мес увеличивает продолжительность последующей жизни. Но свою фармакологическую и геропротекторную активность нитроны проявляют при дозах, создающих концентрации, которые на несколько порядков ниже тех, что необходимы для эффективного функционирования нитронов в качестве ловушек свободных радикалов. Предполагается, что нитроны каким-то образом модифицируют внутриклеточные сигнальные механизмы, в которых участвуют АФК, что, хотя и связано с антиоксидантными свойствами спиновых ловушек, едва ли имеет прямое отношение к возрастному накоплению продуктов свободнорадикального повреждения тканей.

Однако, при всех сделанных выше оговорках, фактом остается то, что соединения, имеющие самую разную химическую природу, но при этом общую способность гасить свободнорадикальные процессы *in vitro*, могут демонстрировать еще и общую активность *in vivo*, состоящую в увеличении продолжительности жизни.

Многие природные антиоксиданты являются нормальными компонентами пищи человека, что стало основанием для рекомендаций принимать большие дозы таких антиоксидантов с целью замедлять старение и увеличивать продолжительность жизни. В этой связи надо отметить, что дефицит токоферолов, каротиноидов, аскорбиновой кислоты, фолиевой кислоты, ниацина и некоторых других витаминов сопровождается ослаблением антиоксидантных систем организма человека и развитием патологических явлений, напоминающих радиационное старение. Даже в развитых странах, например в США, от 2 до 20% жителей испытывают недостаток в каком-либо одном из этих соединений, что в сумме составляет около половины населения [12]. Поэтому ясно, что оптимизация питания по содержанию антиоксидантов является реальным резервом повышения здорового долголетия людей, который отнюдь не исчерпан. Известны связи между демографическими показателями и содержанием антиоксидантов в национальной диете. Например, долголетию способствует «средиземноморская» диета, богатая антиоксидантами растительного происхождения [121]. Так называемый «французский» парадокс, т. е., сравнительно низкий уровень возрастной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с высоким уровнем потребления атерогенных продуктов во Франции, связывают с высоким содержанием полифенольных антиоксидантов в красном вине [44]. Ясно также, что, если например, своевременный прием больших доз токоферола помог больному в 60 лет избежать смерти от инфаркта и дожить до 80 лет благодаря дальнейшему профилактическому приему витамина Е (чего не случилось бы, если бы он пренебрег советом принимать этот препарат), то в этом случае антиоксидант действительно увеличил продолжительность жизни человека на 33%. Но остается вопрос: на что можно рассчитывать по конечному результату, то есть по продолжительности жизни, а не, скажем, по содержанию диеновых конъюгатов в плазме крови, если принимать антиоксиданты не с целью восполнения их явного дефицита и не по лечебным показаниям, а форсированно для профилактики старения? Здесь, впрочем, возникают дополнительные вопросы. Какие дозы антиоксидантных витаминов можно считать форсированными? Те, которые превышают уровень их потребления, возможный за счет их наличия даже в самых богатых витаминами естественных продуктах питания? Те, которые приводят к уровню витаминов в организме, который выше достижимого с помощью естественных продуктов питания?

Для ответа на вопросы о геропротекторной активности антиоксидантов у людей можно много рассуждать, но все такие рассуждения перекрываются относительно немногочисленными эпидемиологическими ис-

следованиями. Например, в одном из них [77] 11 178 американцев в возрасте старше 67 лет были распределены в две группы. В первую были включены те, кто, кроме мультивитаминных комплексов, специально принимал витамин Е и/или С в виде отдельных препаратов. Во вторую вошли те, кто принимал только мультивитаминные комплексы. За десять лет наблюдения 3490 участников умерли. В первой группе риск смерти от любых причин составил 66% (95% доверительный интервал 0,53–0,83) от риска во второй. Эффект был связан с приемом витамина Е и мало зависел от витамина С. Если считать, что у людей удельная возрастная смертность удваивается примерно за 7 лет (см., например [126]), можно прикинуть, что при ее снижении примерно в два раза продолжительность жизни должна возрасти в среднем на те же 7 лет. С учетом того, что реально смертность снизилась на треть, а также разброса, средняя прибавка окажется ниже, причем, у 5% принимающих она составит менее одного года и у 5% — более 10 лет. Оценки того же порядка величины даются в других эпидемиологических исследованиях этого же вопроса (их можно насчитать около десятка), или же никакой эффект приема антиоксидантов на продолжительность жизни вообще не выявляется.

Параметаболические реакции глюкозы и ее метаболитов

Неферментативная модификация макромолекул глюкозой и продуктами ее метаболизма представляет собой комплекс параметаболических процессов, в значительной степени перекрывающийся со свободнорадикальными реакциями. Одним из следствий введения антиоксидантов *in vivo* является ингибирование накопления конечных продуктов неферментативной модификации макромолекул глюкозой. Известна обратная корреляция между скоростью модификации коллагена глюкозой и продолжительностью жизни разных видов животных (но не с уровнем глюкозы в их крови!) [112]. Ускоренное накопление продуктов гликирования при диабете считается фактором ускоренного развития возрастных изменений при сахарном диабете. Если в корм для дрозофил ввести галактозу, являющуюся гораздо более сильным, чем глюкоза, гликирующим агентом, продолжительность жизни насекомых снижается [65], а введение галактозы мышам воспроизводит ряд возрастных нарушений [114]. При ограничении питания по калорийности, замедляющем старение, накопление продуктов гликирования в организме может замедляться, хотя не у всех, не всегда и не всюду [95].

Естественно предположить, что действие агентов, подавляющих неферментативное гликирование и образование его конечных продуктов, само по себе может замедлять старение. Для подавления гликирования *in*

vivo применяются аминогуанидин, пиридоксамин и карнозин.

Способность аминогуанидина замедлять развитие диабетических осложнений у животных стала основанием для клинических испытаний этого препарата в качестве средства лечения диабетиков с уремией. Оценивая действие аминогуанидина, необходимо учитывать его способность ингибировать синтазу оксида азота, альдозоредуктазу, диаминооксидазу, а значит, возможно, и другие ферменты. Влияние аминогуанидина на продолжительность жизни было проверено только на дрозофилах, и при этом не было выявлено никакого эффекта, кроме снижения продолжительности жизни при дозах, которые были достаточно большими, чтобы вызывать снижение уровня гликирования макромолекул, но при этом оказывать еще и токсическое действие [98].

Карнозин увеличивал продолжительность жизни мышей SAM с ускоренным старением [9]. Но в данном случае трудно дифференцировать действие этого агента как антиоксиданта и ингибитора накопления гликированных белков на старение и на патологические процессы, характерные для таких мышей.

Влияние пиридоксамина на продолжительность жизни не исследовалось.

Другим способом борьбы с параметаболическими реакциями глюкозы может быть снижение ее среднего уровня. Этот результат может быть достигнут улучшением толерантности к глюкозе физическими нагрузками и ограничением калорийности питания (см. ниже), а также препаратами, эффективными в лечении инсулиннезависимого диабета, предрасположенность к которому в виде снижения толерантности к глюкозе развивается при старении. К числу таких препаратов относится фенформин. Но основанием для того, чтобы испытать его в качестве средства продления жизни экспериментальных животных еще до того, как были выявлены параметаболические реакции глюкозы, послужила нейроэндокринная элевационная теория старения [1, 34].

У мышей C3H/Sn фенформин увеличил среднюю продолжительность жизни на 24%, а максимальную на 26%, что не исключает возможности замедления старения. Способность фенформина усиливать поглощение глюкозы тканями и ингибировать глюконеогенез и таким образом снижать уровень глюкозы в крови соответствует возможности того, что его геропротекторный эффект, по крайней мере отчасти, обусловлен ослаблением параметаболических реакций глюкозы или гормональных последствий гипергликемии. Но появившиеся в последнее время данные о биохимических механизмах действия бигуанидов, к числу которых относится фенформин, позволяют взглянуть на его геропротекторные эффекты с иных позиций.

Действие бигуанидов на клетки приводит к ингибированию комплекса I дыхательной цепи митохондрий [37]. Этот эффект долго не удавалось обнаружить, потому что он проявляется только при обработке бигуанидами цельных клеток, но не изолированных митохондрий. Предполагается, что контакт бигуанидов с неидентифицированными мишенями на плазматической мембране приводит к активации физиологического внутриклеточного механизма подавления митохондриального дыхания. Одновременно с этим действие бигуанидов на плазматическую мембрану повышает активность белков-переносчиков глюкозы через плазматическую мембрану клеток, тем самым увеличивая чувствительность клеток к действию инсулина, который вызывает перераспределение транспортных белков из цитоплазмы в мембрану. Кроме того, бигуаниды стимулируют протеинкиназный каскад, в конечном счете подавляющий экспрессию транскрипционного фактора SREBP-1, активация которого холестерином приводит к усилению транскрипции генов, кодирующих целый комплекс ферментов липогенеза, и к подавлению окисления жирных кислот. Соответственно, бигуаниды, стимулируя поглощение глюкозы тканями, вместе с этим подавляют липогенез и активируют окисление жирных кислот [128]. Более того, действие бигуанидов на уровне целого организма сопровождается подавлением аппетита [100] и снижением уровней лептина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в крови [47], что позволяет предполагать, что их эффекты распространяются и на физиологические системы регуляции энергетического баланса в организме, причем, скорее всего, действующие на уровне жировой ткани [88]. В целом же, результаты действия бигуанидов оказываются во многом аналогичными тому, что имеет место при ограничении калорийности питания и будет рассмотрено ниже.

Но прежде следует еще раз отметить, что в ряде приведенных выше примеров механизм геропротекторного действия может быть существенно иным, чем тот, на котором первоначально базировалась идея применять агент в качестве геропротектора. В этой связи стоит упомянуть еще и янтарную кислоту, которая была предложена для замедления старения на основании эффектов, наблюдаемых при добавлении ее к изолированным митохондриям. Имеются сообщения о том, что добавление янтарной кислоты в дозах порядка 10 мг на животное в день к диете мышей увеличивает их среднюю продолжительность жизни и еще больше максимальную — в одном исследовании на 12%, а в другом даже на 30% [1]. Понять эти результаты трудно, если учесть, что к образованию янтарной кислоты в митохондриях сходятся все метаболические пути от субстратов, углерод которых окончательно окисляется в цикле Кребса. Поэтому в организме образуется несравненно

больше янтарной кислоты, чем может поступать в качестве добавки к пище. С другой стороны, эндогенная янтарная кислота не покидает пределы клеток, тогда как попадание экзогенной янтарной кислоты в клетки весьма проблематично. Опять же, в самое последнее время появились данные, подсказывающие возможную причину геропротекторного действия сукцината. У дрозофил к увеличению продолжительности жизни приводит мутация гена *Indy*, кодирующего белок-переносчик ди- и трикарбоновых кислот, в том числе интермедиатов цикла Кребса через плазматическую мембрану [64]. В результате этой мутации поступление таких продуктов в клетки снижается, что приводит к своего рода клеточному голоду. Фармакологические дозы янтарной кислоты могут оказывать сходное действие либо в результате конкурентного ингибирования трансмембранного переноса других молекул, либо в результате феномена, аналогичного ингибированию фермента избытком субстрата.

Оптимизация энергетического баланса: диета и физическая активность

Продолжительность жизни должна зависеть от распределения ресурсов организма между самосохранением и размножением. Когда ресурсов для производства потомства недостаточно, они перераспределяются на то, чтобы повысить шансы организма дожить до условий, способствующих размножению, и/или чтобы активизировать поиски таких условий. С другой стороны, поскольку многие функции самосохранения являются энергозависимыми, их высокая активность в ситуациях, способствующих размножению, отвлекала бы ресурсы от репродукции, которая для вида является приоритетной функцией. Поэтому при отсутствии ограничения по ресурсам они перераспределяются в пользу размножения. Этой логике соответствуют результаты изучения генетики продолжительности жизни у *C. elegans*. Продолжительность жизни этих нематод увеличивают мутации, снижающие активность заглатывания ими пищи. Увеличивают ее и условия, ограничивающие доступность пищи, но не приводящие к явному голоданию [57, 73].

В случае млекопитающих вышесказанному соответствует увеличение продолжительности жизни у мышей и крыс, получающих пищу, полноценную по составу, но со сниженной калорийностью. Многочисленные эксперименты убедительно показали, что таким способом можно увеличить максимальную продолжительность жизни примерно на треть, и из анализа кривых выживаемости следует, что при этом, как правило, снижается скорость старения и, в некоторых исследованиях, увеличивается общая жизнеспособность. Достоверные результаты получаются при снижении калорийности

питания уже до 90% и вплоть до 60% от неограниченного потребления калорий [80].

Часто для обсуждения таких результатов привлекается теория «интенсивности жизни» Перла и Рубнера в ее современной интерпретации, основанной на свободнорадикальной теории старения. Предполагается, что ограничение питания по калориям приводит к ограничению общего метаболического потока через организм и, соответственно, к снижению образования АФК, которым сопровождается производство энергии, являющейся движущей силой этого потока. Действительно, содержание продуктов ПОЛ и окислительной модификации нуклеиновых кислот при ограничении питания по калориям снижается у *C. elegans* и лабораторных грызунов, но это является результатом действия не столько чисто количественных факторов, сколько регуляторных механизмов перераспределения резервов организма в пользу активации защитных, в частности, антиоксидантных систем организма (см. ниже). У нематод ограничение питания не приводит к снижению суммарного поглощения кислорода, но может сопровождаться еще и индукцией СОД и каталазы [61]. У крыс и мышей при ограничении калорийности питания возрастает двигательная активность, вследствие чего суммарный удельный метаболический поток через организм на протяжении всей жизни при ограничении питания во всяком случае не снижен и может быть даже выше (за счет увеличения продолжительности жизни), чем в отсутствие ограничений. У приматов ограничение калорийности питания не приводит к увеличению подвижности, и общий метаболический поток через организм снижается [84].

У мелких беспозвоночных увеличение двигательной активности приводит к снижению продолжительности жизни, а увеличивается она при ограничении не только питания, но и двигательной активности. В то же время у крыс, содержащихся в неволе, продолжительность жизни можно увеличить, снабдив клетки «белочным колесом», что дает животным возможность увеличить свою двигательную активность, и они неизменно этим пользуются. Особенностью крыс является то, что увеличение двигательной активности у них не сопровождается увеличением потребления пищи и оказывается, в некоторой степени, эквивалентом относительного голодания. Но между результатами этих двух способов достижения энергетического дефицита имеется существенная разница. Ограничение питания у крыс приводит к увеличению максимальной продолжительности жизни, тогда как повышение двигательной активности, создающее эквивалентный дефицит по калориям и приводящее к такому же, как при ограничении питания, снижению массы тела, сопровождается увеличением только средней, но не максимальной продолжи-

тельности жизни и таким образом соответствует повышению общей жизнеспособности, но не замедлению ее снижения [103].

Одной из причин такого соотношения может быть то, что полезные эффекты физической активности компенсируются ее вредными побочными эффектами, в первую очередь повышением продукции активных форм кислорода, которое продемонстрировано многочисленными исследованиями как на людях, так и на лабораторных животных во время или сразу после интенсивных упражнений. Однако у крыс обогащение антиоксидантами диеты животных, ведущих более активный образ жизни и имеющих большую продолжительность жизни, не оказывает дополнительного эффекта на кривые выживаемости [59].

Одним из результатов окислительного стресса при физической нагрузке может быть индукция антиоксидантных систем, повышенная активность которых, сохраняясь между нагрузками, снижает кумулятивный уровень окислительного повреждения в покое. Таким образом, увеличение продолжительности жизни физическими нагрузками может представлять собой вариант гормеза. Однако экскреция продуктов окислительной модификации ДНК у лиц, регулярно выполняющих физические упражнения, оказалась выше, чем у не выполняющих [62], а прием витамина Е и С не действует в этом смысле ни на тех, ни на других. Далее с целью связать концы с концами для перенесения полученных результатов на людей можно выдвинуть множество предположений, подкрепленных массой частных экспериментов, но лучше опять обратиться к статистике.

Влияние питания и двигательной активности на продолжительность жизни людей исследовано в нескольких эпидемиологических исследованиях. Определенные выводы относительно эффектов количества, а не качества (например, в смысле содержания антиоксидантов) потребляемой пищи в таких исследованиях делать трудно, поскольку у людей, в отличие от крыс, количество потребляемой пищи прямо связано с уровнем физической активности, которая, как будет видно ниже, снижает возрастную смертность, приводя при этом к увеличению потребления пищи, тогда как из результатов, полученных на животных, следует, что последний фактор сам по себе должен повышать возрастную смертность.

Одним из показателей адекватности соотношения потребления энергии и ее расходования является избыточная масса тела, которую можно оценить по индексу массы тела ($\text{масса}/\text{рост}^2$). С повышенной возрастной смертностью коррелирует отклонения от среднего ИМТ как в сторону повышения, так и в сторону понижения, причем оптимум приходится на величину, примерно на 10% процентов выше среднего ИМТ [39].

Связь низкого ИМТ с повышенной смертностью связывают главным образом с курением, явным недоеданием и болезнями. Связь высокого ИМТ с повышенной смертностью можно объяснять переизбытком и/или низкой подвижностью. Есть еще и генетический аспект, и в попытках различить все эти, а также другие факторы консенсус далеко не достигнут.

Также обращает на себя внимание зависимость между динамикой изменения массы тела и последующей смертностью, которая повышается как при увеличении массы тела, так и при ее снижении, но в последнем случае исключение составляют ситуации, которые можно связать с повышением физической активности [74].

Уровень физической активности у людей определяют по результатам опросов в когорте, после чего в ней прослеживают смертность в течение десяти лет и дольше. Примером может быть исследование, в котором в 1962–1966 гг. у нескольких тысяч обитателей студенческого городка в Гарварде (США) собрали информацию о числе преодолеваемых за неделю лестничных пролетов и уличных кварталов и т.д., а также о спортивных занятиях в свободное время, на основании чего были сделаны оценки энергетических трат в килокалориях за неделю. В 1978 г. эта когорта была обследована вновь, и обнаружилось, что смертность снижалась по мере увеличения энергетических трат от 500 до 3500 в неделю, после чего этот эффект начинал уменьшаться. По оценкам, расход дополнительных 2000 килокалорий сверх 500 в неделю в среднем соответствует прибавке в 2 года жизни. Дальнейший анализ данных показал, что наибольший эффект на продолжительность жизни оказывают периодические сильные физические нагрузки [99].

Существенно, что у людей повышение физической активности сопровождается снижением смертности не только от сердечно-сосудистых заболеваний, но и от рака в целом, без разбивки на локализации. Еще более сильна отрицательная связь смертности от рака с уровнем физического развития, который оценивается по максимальной аэробной работоспособности и зависит не столько от общей физической активности, сколько от периодических интенсивных упражнений. Наибольший положительный эффект физические нагрузки оказывают на смертность от рака молочной железы и прямой кишки (именно для этих локализаций характерна еще и сильная связь заболеваемости с избытком массы тела и уровнем жиров в диете). Данные о раке предстательной железы противоречивы. Данные о других локализациях совершенно недостаточны [85, 120].

Относительно возможных механизмов влияния физических нагрузок на продолжительность жизни млекопитающих, кроме того, что может иметь отношение к относительному дефициту калорий, следует отме-

тить, что они могут быть связаны с благоприятными эффектами на уровне катехоламинергических нейронов головного мозга [122], занимающих центральные позиции в иерархии факторов регуляции нейроиммуоэндокринных отношений. При этом для людей следует учитывать еще и возможную особую роль изменений на уровне дофаминергических процессов в эволюционном становлении вида *Homo sapiens* [105].

Затронув тему эволюции, надо отметить и то, что в геронтологическом аспекте важно различать два типа естественного отбора [15]. Первый действует в условиях высокой интенсивности факторов окружающей среды, способных привести к смерти. Этот так называемый г-отбор способствует снижению возраста начала репродукции, повышению скорости развития, уменьшению размеров тела и сдвигу баланса в распределении ресурсов от самосохранения к самовоспроизведению, что в целом соответствует повышению скорости старения и уменьшению продолжительности жизни. Второй тип отбора действует в условиях относительной безопасности, которая сопровождается повышением плотности популяции и усилением внутривидовой конкуренции за ресурсы экосистемы. Этот так называемый К-отбор способствует сдвигу баланса в распределении ресурсов от самовоспроизведения к самосохранению, повышению длительности развития, необходимой для становления более совершенных механизмов самосохранения, увеличению размеров тела, снижению численности потомства и, в конечном счете, снижению скорости старения и увеличению продолжительности жизни. Результатом г-отбора являются нематоды и дрозофилы. Крысы и мыши, особенно лабораторные, также являются результатом г-отбора, причем даже в большей степени, чем близкородственные им виды грызунов, имеющие больший потенциал продолжительности жизни и при этом меньшую плодовитость. Люди же явно являются результатом преобладания К-селекции. У людей, в сравнении с дрозофилами и мышами, весьма ограничен резерв снижения плодовитости, которая и без того низка. Поэтому маловероятно, что механизм перераспределения ресурсов, который при ограничении питания срабатывает у круглых червей, дрозофил и мышей и увеличивает продолжительность их жизни, может действовать столь же эффективно у людей. Однако для увеличения продолжительности жизни людей при оптимизации питания по калориям может иметь значение другой фактор, а именно, высокий вклад атеросклероза в смертность.

Экспериментальные исследования влияния хронического ограничения калорийности питания на продолжительность жизни приматов (макаки) начаты в США в 80-х годах прошлого века, и окончательные результаты будут ясны только в 20-х годах текущего

века. Предварительные результаты показывают, что ограничение калорийности питания улучшает толерантность к глюкозе, повышает чувствительность к инсулину и снижает уровень провоспалительных цитокинов, так же, как и у мышей, и людей. Более того, уже отмечена тенденция к снижению смертности в группе макаков с ограничением по калорийности диеты [84]. Но исследование экспрессии генов с помощью ДНКовых микрочипов, позволяющих одновременно определять несколько тысяч различных транскриптов, уже выявило при сравнении приматов и грызунов различие, которое в свете вышесказанного выглядит многозначительным. Старение и у мышей, и у макаков сопровождается однотипными сдвигами генной экспрессии, происходящими примерно у 10% из нескольких тысяч исследованных генов, причем наиболее выраженным является повышение экспрессии тех генов, чьи продукты принимают участие в воспалительных реакциях. Существенно, что экспрессия многих таких генов активируется и в результате оксидантного стресса. У старых мышей ограничение питания, даже кратковременное, сказывалось на экспрессии примерно 80% генов, подверженных влиянию старения, причем общий паттерн их экспрессии приближался к таковому более молодых животных, у которых, что важно, при ограничении питания тоже происходили сдвиги генной экспрессии, однонаправленные с происходящими при таком же воздействии у более старых животных. У обезьян среднего возраста, несколько лет находящиеся на ограниченной по калориям диете, отличия по генной экспрессии от контроля того же возраста, но без ограничения диеты, были найдены только для трех генов, в функциональном отношении никак не связанных между собой и с воспалительными реакциями [68].

В целом все вышесказанное соответствует тому, что в эволюции от беспозвоночных к позвоночным, а у последних — от общих предков грызунов и приматов к человеку действие биохимических факторов старения становилось все менее прямым и все более преломлялось через высшие механизмы регуляции функций организма, объединенные у млекопитающих в нейроэндокринную систему.

Оптимизация нейроиммуноэндокринных взаимоотношений

Гормоны

Влияние старения на нейроэндокринную систему млекопитающих рассматривалось многими авторами. Со своей стороны, гормоны могут оказывать существенное влияние на скорость и характер возрастных изменений не только у млекопитающих, но и у нематод и насекомых. В самом деле, мутации, значительно сни-

жающие скорость старения и/или увеличивающие продолжительность жизни, обнаруживаются у *C. elegans* и *D. melanogaster* в генах, продукты которых являются рецепторами гормонов или участвуют в передаче сигналов от таких рецепторов [118].

У млекопитающих данные об увеличении продолжительности жизни при мутациях, результатом которых является ослабление действия гормона роста [118], дополняются фактом снижения секреции этого гормона при замедлении старения ограничением питания по калориям.

Но, с другой стороны, снижение секреции гормона роста происходит при самом старении, а стимуляция его секреции у старых животных, например, при действии дофаминергических агонистов, может сопровождаться восстановлением ряда физиологических функций в старом организме [3, 58].

Еще одним примером такого рода являются глюкокортикоиды. С одной стороны, их продукция возрастает при замедлении старения ограничением калорийности питания [92]. С другой стороны, усиление стимуляции коры надпочечников (вероятно, из-за ослабления катехоламинергических механизмов ее регуляции) происходит при старении [3].

Таким образом, воздействия, осуществляемые через нейроэндокринную систему либо с целью замедления старения и профилактики возрастных изменений в организме (и продления срока его жизни), либо с целью компенсации возрастных изменений в старом организме (и опять же продления срока жизни), могут иметь прямо противоположную направленность.

В контексте данной статьи интерес представляет первый из вышеназванных вариантов увеличения продолжительности жизни, т.е. с помощью профилактических гормональных воздействий. Такие эксперименты гораздо менее многочисленны, чем имеющие давнюю историю исследования того, как гормональные препараты могут компенсировать возрастные гормональные дефициты и расстройства. В последнем случае всякий раз оказывается, что польза от таких вмешательств в функции старого организма определяется учетом конкретных показаний и противопоказаний, что практически не отличается от того, что имеет место в любом возрасте при назначении любых других биологически активных препаратов, природных или химических. Огромное число исследований применения гормонов для улучшения состояния старого организма как раз и посвящено определению таких показаний и противопоказаний, и многие авторы предупреждают против неразборчивого применения дигидроэпиандростерона, мелатонина, половых стероидов и их аналогов. В то же время, обоснованное назначение гормонотерапии пожилому индивиду может продлить ему жизнь и улучшить ее качество аналогично

тому, как инсулин продлевает жизнь молодых больных с диабетом типа I, но не типа II.

Таким образом, роль гормонов в старении, а не в развитии патологических состояний, являющихся результатом старения, выявляется не в исследованиях на старых животных, а в ситуациях, когда изучаемые особенности нейроэндокринной системы сохраняются от молодого возраста на протяжении всей жизни. К числу таких случаев относятся наличие мутаций, затрагивающих функции нейроэндокринной системы, наличие стойких особенностей настройки нейроэндокринной системы, заложенных в период развития, а также воздействия, меняющие гормональный фон и при этом оказываемые на протяжении всей жизни, например, введение каких-либо гормонов или фармацевтических препаратов. Наиболее интересны случаи, когда удается замедлить скорость старения и/или увеличить продолжительность жизни, и их не так уж много.

Мутации и генетические манипуляции, приводящие к гормональным сдвигам и при этом увеличивающие продолжительность жизни млекопитающих, оказались связанными с ослаблением секреции или действия гормона роста, что сопровождалось уменьшением размеров тела, снижением продукции инсулиноподобных факторов роста, улучшением чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе по сравнению с контролем аналогичного возраста. По всей видимости, этот механизм сохранился с глубокой эволюционной древности как средство переключения расходования ресурсов между самосохранением и самовоспроизведением, как это следует из результатов, полученных на нематодах *C. elegans*, дрозофилах и даже на дрожжах [118].

Из числа мутаций, увеличивающих продолжительность жизни *C. elegans*, наиболее важны в плане обсуждаемой проблемы те, что происходят в группе генов, которые контролируют переход этих нематод в состояние, называемое *dauer larva* (от немецкого *dauer* — длительный и английского *larva* — личинка). Это состояние является частным случаем явления, известного в биологии как диапауза, и представляет собой альтернативную форму для третьей из четырех личиночных стадий *C. elegans*. Развивающиеся нематоды переходят в него при недостатке пищи в среде или при чрезмерной плотности популяции. При этом метаболическая активность снижается до минимума, а активность систем защиты от свободных радикалов и теплового шока возрастает, что позволяет такому состоянию длиться в 3–4 раза больше нормальной жизни нематод — до 2 мес, вплоть до исчерпания энергетических запасов, которое происходит медленно. Так популяции нематод переживают неблагоприятные условия. Мутации, приводящие к тому, что взрослые активные организмы приобретают черты, свойственные диапаузе, в том числе

повышенную активность систем защиты от окислительного стресса и теплового шока, приводят к увеличению продолжительности жизни [57].

Продукты генов, в которых найдены такие мутации, участвуют в регуляторных механизмах, аналогичных тем, которые у млекопитающих вовлечены в инсулиновую регуляцию метаболических и репродуктивных функций. У нематод имеется около десятка пептидов, сходных с инсулином. В случае одного из них, имеющего свойства как инсулина, так и инсулиноподобных факторов роста млекопитающих, показано, что, если ингибировать антисмысловыми РНК его продукцию, то продолжительность жизни нематод возрастает. В целом, усиление «инсулин-зависимых» функций у нематод приводит к сокращению их средней и максимальной продолжительности жизни, а ослабление этих функций — к увеличению. При усилении наблюдается стимуляция процессов, обеспечивающих репродукцию, а при ослаблении — стимуляция процессов, обеспечивающих самосохранение (повышается активность систем защиты от окислительного стресса и теплового шока) [57].

У дрозофил увеличение продолжительности жизни происходит при мутациях в генах рецепторов инсулиноподобных факторов и в белках, ассоциированных с этими рецепторами, которые приводят к ослаблению их функций [118].

У карликовых мышей Эймса, характеризующихся недоразвитием передней доли гипофиза и живущих примерно в полтора раза дольше мышей исходной линии, среди прочих изменений отмечаются сниженный уровень продукции одного из инсулиноподобных факторов роста, и показано, что это сопровождается повышением активности каталазы. У мышей Снелла с мутациями, вызывающими недостаточность функций рецептора гормона роста, снижена продукция ИФР, а продолжительность жизни увеличена [118]. Увеличена продолжительность жизни и у мышей, гетерозиготных по нуль-мутации рецептора к ИФР-1, причем у таких мышей не наблюдается карликовость и метаболические и репродуктивные нарушения, а только увеличена резистентность к окислительному стрессу [60].

У *C. elegans* транскрипционные факторы, продукты которых участвуют в инсулиноподобной сигнализации, регулирующие чувствительность к окислительному стрессу, и мутации которых могут увеличивать продолжительность жизни, относятся к классу *forkhead* (вилочковых). Транскрипционный фактор того же класса и со сходными функциями оказался мишенью действия продукта гена, мутация которого относится к числу многих случаев, когда замедляется старение у млекопитающих. Этот эффект наблюдался у мышей, гомозиготных по мутации в гене *shc*, кодирующем белок

rb6shc, один из медиаторов передачи сигналов от ИФР в ядро. Фосфорилирование нормального *rb6shc* по серину-36 увеличивает долю клеток, у которых оксидантный через активацию белка *p53* приводит к апоптозу. Аминокислотная замена в этом положении делает невозможным фосфорилирование *rb6shc*, что сопровождается снижением чувствительности клеток к оксидантному стрессу. При потере возможности фосфорилировать *rb6shc* оксидантный стресс не инактивирует транскрипционный фактор FKHRL1-1, относящегося к упомянутому в связи со старением *C. elegans* типу *forkhead*. Инактивацию FKHRL1-1 вызывает его фосфорилирование, в частности при действии инсулина, а сайты связывания FKHRL1-1 найдены в промоторе гена каталазы. Поэтому при действии ИФР функционально интактный *rb6shc* через FKHRL1-1 ослабляет устойчивость клеток к оксидантному стрессу [94].

Через транскрипционные факторы группы *forkhead* происходит и активация антиоксидантного стресса белком *p53*. У мышей с мутацией, повышающей активность белка *p53*, наблюдается ускоренное старение [35].

В целом, то, что изложено в связи с мутациями белка *rb6shc* у мышей, содержит множество пересечений с результатами исследования мутаций, снижающих скорость старения у *C. elegans*, причем в обоих случаях регуляторные взаимосвязи фокусируются на балансе между анаболическими/репродуктивными функциями, с одной стороны, и функциями самосохранения организма, с другой. Усиление первых ускоряют старение не само по себе, а вследствие ослабления вторых, происходящего не только из-за конкуренции, но и в результате действия специальных регуляторных механизмов. Наличие баланса предполагает существование оси для него. В плане выявления такой оси интересно, сколь многое в вышеупомянутых исследованиях нематод, дрозофил и мышей, а также в исследованиях пролиферативной жизни клеточных популяций *in vitro* сходится к транскрипционным факторам группы *forkhead* [28].

Примером не врожденных изменений, а физиологических воздействий, оказываемых в период развития и влияющих на «настройку» нейроэндокринной системы так, что это приводит к увеличению продолжительности жизни, является введение тироксина молодым животным. В число результатов такого воздействия входит гиподисфункция щитовидной железы [97]. Наиболее вероятным механизмом продления жизни в этом случае может быть гипометаболизм, вызванный недостатком тиреоидных гормонов. Но эта мера едва ли может привести в улучшению выживания животных и продолжительности их жизни в естественных условиях. А у старых больных часто бывает полезней стимулировать функцию щитовидной железы, а не подавлять ее.

Введение антиандрогена флутамида самкам мышей NZB, характеризующихся предрасположенностью к аутоиммунным реакциям, приводило к увеличению продолжительности жизни потомства вследствие снижения таких реакций [69]. Введение дексаметазона новорожденным крысам увеличивало длительность развития до полового созревания [113]. В последнем случае может представлять важность известная корреляция между длительностью развития и общей продолжительностью жизни, но этот второй показатель в цитированной работе не определялся.

Ограничение питания по калориям в молодом возрасте с последующим переходом на неограниченное питание в зрелом и более старшем возрасте у грызунов приводит к увеличению продолжительности жизни [80], вероятно, вследствие изменений настройки нейроэндокринной системы, приводящих к снижению уровня инсулиноподобных факторов роста, или белков, которые необходимы для реализации их действия на организм. Относительно людей известны отрицательные последствия перекармливания в детском возрасте, но нет данных о положительных результатах детского недоедания, пусть даже умеренного.

Случаями, когда на старение влияет целый комплекс гормональных изменений, которые поддерживаются воздействиями, оказываемыми в течение всей жизни, является пожизненное ограничение питания по калориям или поддерживаемый на протяжении жизни уровень физической активности (см. выше).

Влияние пожизненного введения отдельных гормонов на продолжительность жизни исследовалось с глюкокортикоидами, дегидроэпиандростероном (ДГЭА) и аналогами половых стероидов, используемыми как контрацептивы, а также с мелатонином.

Глюкокортикоид преднизолон увеличивал продолжительность жизни мышей с повышенной предрасположенностью к аутоиммунным реакциям [21] и не влиял на продолжительность жизни мышей без такой предрасположенности [43]. ДГЭА не влиял на продолжительность жизни долгоживущих гибридных мышей [89], увеличивал ее у нуль-мутантов по белку *p53*, имеющих высокий уровень ранней смертности от опухолей [102], но не влиял на продолжительность жизни и частоту опухолей у мышей C57BL/6 [106]. Эффекты контрацептивных стероидов исследовались в первую очередь в связи с их возможным влиянием на гормонозависимые опухоли у мышей и крыс подходящих линий. Дозы таких стероидов, приводившие к увеличению продолжительности жизни, значительно снижали выход опухолей и увеличивали латентный период их роста [1].

Мелатонин увеличивал продолжительность жизни и замедлял старение у мышей (см. выше), несмотря на

некоторый рост числа опухолей определенных локализаций [14]. Неясно, насколько влияние мелатонина на продолжительность жизни обусловлено его собственной антиоксидантной активностью, действием на уровне митохондрий [10] и способностью индуцировать экспрессию СОД и каталазы и насколько гормональными эффектами, включающими в себя снижение массы тела, потребления пищи, уровня жира в теле и уровня лептина и инсулина в крови — возможно вследствие повышения чувствительности тканей к лептину [107]. Со способностью мелатонина увеличивать продолжительность жизни может быть связано геропротекторное действие, продемонстрированное на дрозофилах, мышцах, крысах и у людей при применении пептидного экстракта эпифиза (эпиталамина) и синтетического тетрапептида эпиталона, стимулирующих продукцию мелатонина эпифизом [70].

Фармакологические препараты

При рассмотрении влияния фармакологических препаратов на продолжительность жизни и скорость старения надо, прежде всего, еще раз подчеркнуть то очевидное, но часто упускаемое из виду обстоятельство, что средняя продолжительность жизни в популяции возрастает всякий раз, когда смерть больного предотвращается действием лекарства.

Например, известна эффективность низких доз аспирина в профилактике инфаркта. Систематический прием низких доз аспирина мужчинами с исходным возрастом 35–57 снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в течение десяти лет с 14,4 до 11,8 на 1000 (на 18%), а общую смертность с 44 до 38 на 1000 (12%), что соответствует увеличению ожидаемой продолжительности жизни на 1 год [127]. Известно, что прием аспирина является фактором антириска рака прямой кишки [13]. Известна отрицательная связь между приемом больших доз нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе аспирина, и риском развития болезни Альцгеймера [13], одним из факторов патогенеза которой являются воспалительные процессы. При старении воспалительные процессы вообще усиливаются, а ограничение калорийности питания снижает экспрессию генов, продукты которых участвуют в воспалительных реакциях [68]. В этом смысле сходным действием обладает аспирин, блокирующий транскрипционный фактор NF- κ B, который активирует экспрессию провоспалительных факторов [13]. Но аспирин в списках геропротекторов не значится.

Из числа фармакологических препаратов в этом отношении получили внимание антидиабетические бигуаниды (см. выше), антиэпилептический препарат дифенин (фенитоин) и лекарства, применяемые для лечения болезни Паркинсона — дофамин и депренил (се-

легелин). Недавно к этому списку был добавлен противораковый препарат фенилбутират.

Фенилбутират является ингибитором деацетилазы гистонов и способен индуцировать дифференцировку в некоторых клеточных культурах. При добавлении в корм дрозофил он увеличивает их среднюю продолжительность жизни на 36%, а максимальную на 40–50% без заметных отрицательных побочных эффектов [67]. Для проявления действия фенилбутирата достаточно, чтобы он присутствовал в корме только в начале жизни дрозофил, что указывает на вероятность долговременных перестроек генной активности. Показано, что в клетках меланомы, гепатокарциномы и гепатобластомы фенилбутират вызывает индукцию белка $\rho 21^{CIP}$ [116, 124], являющегося ингибитором циклин-зависимых киназ. На клетках рака прямой кишки показано, что действие фенилбутирата сопровождается подавлением активности NF- κ B [40]. Но непонятно, какое отношение все это может иметь к его действию на взрослых дрозофил, организм которых состоит из конечно-дифференцированных клеток, потерявших способность к пролиферации.

Основанием для исследования геропротекторной активности дифенина, дофамина и депренила послужила их способность стимулировать дофаминергические системы головного мозга, которые играют, как отмечалось, особую роль в старении млекопитающих. Механизм действия дифенина на эти системы неясен и, скорее всего, не является прямым. Дофамин является источником синтеза катехоламинов. Депренил ингибирует моноаминоксидазу В и, стало быть, инактивацию катехоламинов.

Сообщение об увеличении продолжительности жизни мышей с помощью дофамина или дифенина содержится лишь в одной публикации, и еще в одной сообщается о наличии такой активности у дофамина. Оба исследования выполнены относительно давно и, несмотря на положительные результаты, никакого продолжения за 30 лет не имели [1].

Только в случае депренила несколько независимых исследовательских групп регулярно получают свидетельства того, что он может увеличивать продолжительность жизни. Наиболее воспроизводимые результаты наблюдаются, если введение депренила крысам начинать с середины жизни (примерно с 18 мес). У старых крыс при введении депренила улучшается иммунитет, память и способность к обучению, а у самок восстанавливаются эстральные циклы. Максимальная продолжительность жизни возрастает примерно на 2 мес [71]. Депренил увеличивает продолжительность жизни старых собак [110]. У крыс отмечается улучшение катехоламинергических функций, что проявляется, в частности, в снижении уровня пролактина и повыше-

нии уровня ИФР-1 (вероятно, из-за стимуляции секреции гормона роста) [33]. Выше отмечалось, что это может быть полезно для восстановления функций, нарушенных при старении, но не для сохранения этих же функций, т. е. не для замедления старения. Действительно, при введении депренила крысам, начиная с молодого возраста, получены противоречивые результаты. В одном таком исследовании из исходно гетерогенной популяции крыс были отобраны две группы самцов, относительно гомогенных по признаку исходно высокой или низкой копулятивной активности. Низкая активность была связана с плохой способностью к обучению, низкой активностью катехоламинергических систем и малой продолжительностью жизни (134 нед) при сравнении с крысами, которые имели высокую копулятивную активность и жили в среднем 151 нед. Введение депренила (0,25 мг/кг) крысам первой группы повышало копулятивную активность и увеличивало продолжительность жизни до уровней, свойственных второй группе. Во второй группе депренил увеличивал среднюю продолжительность жизни до 185 нед [72]. Однако в другом исследовании, проведенном на крысах линии Вистар, пожизненное введение депренила (0,5 мг/кг) приводило к повышению возрастной смертности [49].

Неоднозначные данные получены на мышах. Депренил увеличивал продолжительность жизни голых бестимусных мышей [46]. У гибридных мышей (C57BL/6J×DBA/2J)F1 и (C57BL/6J×CBA/CaNT6J)F1 депренил при введении с 18 мес повышал максимальную продолжительность жизни на 6–8% и при этом снижал плодовитость старых самцов [51]. У мышей C57BL/6J, которым депренил давали опять же с 18 мес, никаких эффектов по продолжительности жизни и функциональным тестам не наблюдалось, хотя активность МАО-В была снижена [63].

Отсутствие неперменной обратной связи между активностью МАО-В и продолжительностью жизни при действии депренила заставило искать иные механизмы его геропротекторных эффектов. В результате этих поисков выяснилось, что введение депренила повышает активность СОД и каталазы в катехоламинергических, но не холинергических структурах головного мозга [71]. Этот же эффект, а также способность ингибировать апоптоз нейронов продемонстрированы и у других соединений химического класса, к которому относится депренил, а именно, у пропаргиламинов [79]. Но, если не считать депренила, влияние этих соединений на старение и продолжительность жизни остается неисследованным.

Кроме способности индуцировать СОД и каталазу, депренил обладает собственной антиоксидантной активностью, проявляющейся в ингибировании пере-

кисного окисления липопротеинов [119]. В этой связи представляет интерес исследование влияния депренила на продолжительность жизни дрозophil. Насекомых содержали либо в стандартной среде, либо в такой, где глюкоза была заменена на галактозу, являющуюся более сильным гликирующим агентом. Продолжительность жизни дрозophil, которых кормили галактозой, снижалась. Только у таких дрозophil, но не у тех, которые содержались на нормальном корме, продолжительность жизни возрастала при действии депренила [65].

В целом, вышеописанные эксперименты, в которых замедление скорости старения и/или увеличение продолжительности жизни достигалось фармакологическими средствами, очерчивают тот же набор внутренних факторов старения и продолжительности жизни, какой вырисовывается по результатам исследований других геропротекторных воздействий. В число этих факторов входят АФК, активные карбонильные соединения и антиоксиданты, а также катехоламины, которые, с одной стороны, являются субстратом свободно-радикального окисления, а с другой, представляют собой биохимическую основу функционирования высших механизмов регуляции нейроэндокринных функций.

Заключение

Основной мотивацией геронтологических исследований и их финансирования является продление активной жизни людей. В более отдаленную перспективу можно поставить увеличение предела человеческого долголетия. Вместе с тем известно, что главными для продолжительности жизни людей остаются социально-экономические факторы. Это особенно заметно в условиях нестабильности, ярким примером которых является Россия, где за последнее десятилетие продолжительность жизни, ожидаемая при рождении, снизилась примерно на 3 года.

Сравнение доходов на душу населения в разных странах показывает, что в наше время можно увеличить среднее долголетие примерно на год повышением среднедушевого дохода на 1000 долларов в год. Но, кроме увеличения доходов, требуется их рациональное распределение. Так, хорошо изучена зависимость продолжительности жизни от такой статьи личных расходов, как курение сигарет. Из известных статистических данных следует, что в России к числу самых эффективных мер по увеличению здорового долголетия следовало бы отнести борьбу с курением и алкоголизмом [30]. Ясно, однако, что это имеет мало отношения к биологии старения даже в ее конкретном применении к людям.

Тем не менее, из анализа статистических данных по продолжительности жизни в разных странах можно сделать важные биологические выводы.

В период от полового созревания до примерно 70 лет смертность в человеческих популяциях возрастает по экспоненте (закон Гомпертца—Мэйкхема), т.е. так же, как у основных экспериментальных объектов геронтологических исследований (круглые черви *C. elegans*, плодовые мушки *D. melanogaster*, мыши). Историческая динамика увеличения реальной продолжительности жизни до сих пор была связана со снижением только того компонента смертности, который не зависит от возраста, а значит, и от старения. Однозначные выводы о систематических однонаправленных изменениях в тех параметрах уравнения Гомпертца—Мэйкхема, которые характеризуют скорость старения, нельзя сделать даже для относительно развитых стран в период, когда имел место существенный качественный прогресс в биомедицине и медицинском обслуживании и происходило увеличение финансовых вложений в здравоохранение и личных медицинских затрат населения. Таким образом, до сих пор достижения цивилизации вообще, и медицины в частности, приводили лишь к лучшей реализации потенциала человеческого долголетия, но не к увеличению самого этого потенциала, который зависит от скорости старения [50].

Очевидно, что степень реализации потенциала долголетия, а значит, и средняя продолжительность жизни возрастает всякий раз, когда медицинскими воздействиями, например, назначением какого-либо препарата, предотвращается смерть от причин, которые иначе привели бы к смерти. Очевидно и то, что это не означает снижения скорости старения. Более мягкий вариант этой ситуации представляют собой случаи, когда назначение препарата замедляет скорость патологического процесса, например, роста раковой опухоли или атеросклеротической бляшки, и тем самым увеличивает продолжительность жизни пациента. В сущности то же самое имеет место, когда при наличии выявленной генетической предрасположенности к какому-либо заболеванию, скажем, ожирению или гипертонии, своевременно назначаются препараты или режимы, препятствующие реализации этой предрасположенности. Но при этом все менее очевидным становится ответ на вопрос, какие меры следует относить к числу геропротекторных?

Как подчеркивалось, увеличение продолжительности жизни достигается удачным применением любой медицинской меры по конкретным показаниям. В этой связи любой препарат можно считать в некотором смысле геропротекторным — в тем большей степени, чем менее специфичны показания к его применению. В наиболее полном смысле геропротекторными являются воздействия, которые приводят к снижению скорости старения и возрастной смертности при постоянном при-

менении любыми особями, начиная с любого взрослого возраста. В более ограниченном смысле геропротекторными можно считать воздействия, у которых достаточным показанием к применению является преклонный возраст без каких-либо существенных ограничений.

Ясно, что эффект воздействия в популяции в целом будет увеличиваться при уменьшении числа противопоказаний к нему, чтобы оно могло сказываться на возможно большей доле популяции. То же самое относится к простоте применения: у перорального препарата в реальной популяции будет более сильный общий эффект, чем у того, который необходимо вводить каждый день внутривенно. Так, круг воздействий, которые можно считать геропротекторными, сильно ограничивается.

Одновременно с этим усложняется выяснение того, насколько эффективно данное воздействие в качестве геропротектора. Для решения этого вопроса часто опираются на так называемые суррогатные маркеры. Этим термином обозначают не те показатели, которые важны как таковые (продолжительность жизни или скорость старения), а те (содержание глюкозы, липопротеинов, гормонов и т.д. в крови), которые коррелируют с представляющими главный интерес или, судя по чему-либо, могут оказывать на них влияние. Нет недостатка в предложениях о целых батареях тестов для определения «биологического возраста». Однако к подобным маркерам следует относиться с большой осторожностью (см. [4]). Например, препараты «Энкаимид» и «Флекаимид» были введены в широкое употребление в США для предотвращения повторных инфарктов (их получали до 200 000 больных в год) на основании выраженного антиаритмического действия. Исследование статистики результатов применения этих препаратов по конечному результату, т.е. числу смертельных случаев, показало, что они повышают смертность в 3 раза. Другой пример: известно, что у людей продолжительность жизни коррелирует с уровнем каротиноидов в крови, и что каротиноиды являются антиоксидантами и способны уменьшать накопление продуктов, содержание которых увеличивается в тканях стареющего организма. Но в исследовании, в котором около 16 000 курильщиков на протяжении 10 лет принимали β -каротин, наблюдалось не снижение, а увеличение смертности от рака легких.

В ряде экспериментов, рассмотренных выше, было показано, что старение животных можно замедлять способами, которые в принципе применимы к людям. Но далеко не во всех таких экспериментах было показано, что исследуемые воздействия способны менять скорость старения, определяемую по уравнению Гомпертца. Между тем, признание того, что закон Гомпертца—Мэйкхема является отражением биологиче-

ской реальности, а не просто математическим фокусом, и использование соответствующих выкладок для анализа геронтологических данных накладывает определенные обязательства. В частности, это заставляет считать, что увеличение продолжительности жизни при действии исследуемого фактора, хотя и может свидетельствовать о возможности снижения скорости старения, не является доказательством такого эффекта. Кроме того, не любые воздействия, эффективные в продлении жизни экспериментальных животных конкретной линии, оказываются эффективными даже для животных другой линии того же вида, не говоря уже о других видах.

Вышесказанное подводит к минимальному набору критериев для определения того, могут ли меры, предлагаемые в качестве геропротекторных, действительно претендовать на то, чтобы быть таковыми в применении к людям. При всей тривиальности этих критериев стоит их перечислить, потому что они ограничивают число реальных геропротекторных мер, известных на данный момент, до трех.

Геропротекторные меры не должны быть противопоказаны подавляющему большинству населения независимо от возраста. Они должны быть общедоступными. Если есть статистические данные о снижении возрастной смертности в условиях применения этих мер у людей в общей популяции (для чего необходимо соблюдение двух вышеуказанных условий), то вопрос об их эффективности (или неэффективности) решается однозначно. Если такой статистики нет, предлагаемые меры должны надлежащим образом влиять на суррогатные маркеры старения и продолжительности жизни, и, кроме того, относительно этих мер должны иметься такие экспериментальные данные, которые получены на нескольких линиях, а лучше, видах животных, и позволяют исследовать кинетику их смертности.

Если сопоставить эти критерии с вышеприведенными результатами, то из числа потенциальных геропротекторных воздействий остаются богатая антиоксидантами (читай: свежими фруктами и овощами) сбалансированная диета и адекватная физическая активность. Если расположить эти меры в порядке доступности, то на первом месте оказывается физическая активность, а на втором адекватное питание. Третьим фактором долголетия является осознание того, что жизнь продлевается всякий раз, когда предотвращается возможная смерть, а это подразумевает спокойствие и осмотрительность вообще и, в особенности, профилактические медицинские осмотры и своевременное лечение выявленных заболеваний. Из этого следует, в частности, что врач для борьбы за здоровое долголетие сделает больше не созданием теорий старения, а выполнением своих прямых врачебных функций. Более того, ис-

следования старения, связанные с длительным пребыванием в малоподвижном состоянии в лаборатории, перед компьютером или в библиотеке, а также со стрессами у биологов из-за научного общения с врачами, у врачей из-за биологов и у тех и других из-за недостаточного финансирования, никак не способствуют долголетию самих исследователей. Наконец, для получения результатов, которые имеют реальный смысл, требуется отслеживание большого числа животных в строго контролируемых условиях на протяжении всей их жизни, и поэтому качественные геронтологические исследования дорого стоят. Следует ли ввиду сказанного считать геронтологию наукой, которая вредна во всех отношениях?

Конечно, знать, что к чему в собственном организме, должно быть не менее интересно, чем, скажем, какого цвета были яйца динозавров, а ведь их поиски, раскопки и реконструкция обходится недешево. Но велика ли реальная польза от этих занятий? Разве что выручка от билетов в зоологический музей. Потому что интерес к динозаврам носит массовый характер. Интерес к вопросам старения тоже массовый, но несколько иного рода. Не всякий захочет примерить яйца динозавра на себя — в отличие от примерки результатов геронтологических исследований. Что реально могут они предложить широкой публике?

В общем, основной практический вывод из обзора достижений геронтологии несколько обескураживает. Все эти достижения всего лишь подтверждают правила здорового долголетия, известные человечеству с древности, и, разве что, объясняют некоторые причины действительности этих правил и дают ей количественные оценки. Но эти оценки важны, чтобы провести границу между реальными и фантазиями. Из данных, приведенных выше, следует, что при воздействиях, которые продлевают жизнь млекопитающим в эксперименте, когда сведены к минимуму факторы, снижающие вероятность достижения максимального эффекта, средний и максимальный возраст увеличивается не более чем на 30% и, как правило, в пределах 10%. Едва ли в реальных условиях жизни людей возможен больший эффект. Что касается традиционных правил, то о количественной стороне их эффективности можно судить, например, по эпидемиологическому исследованию, в котором параметры продолжительности жизни сравнивались в общей популяции США и у 34 192 адвентистов седьмого дня [45]. Для приверженцев этого религиозного течения характерны абсолютное воздержание от курения и алкоголя, строгость в диете и образ жизни, способствующий высокой физической активности. Наблюдение велось 12 лет. Ожидаемая продолжительность жизни в 30 лет у адвентистов при сравнении с общей популяцией оказалась больше в среднем на 7,3 года

(95% доверительный интервал 6,6–8,0 лет) у мужчин и на 4,4 года (95% доверительный интервал 4,0–5,9 лет) у женщин. Следует учесть, что преимущества адвентистов выявляются даже при сравнении с населением США, которому вообще свойственно бережно относиться к собственному здоровью и иметь для этого финансовые возможности.

С курением, диетой и физической активностью как отрицательными или положительными факторами долголетия многое кажется более-менее ясным. Относительно полного отказа от алкоголя ясности меньше. Во-первых, надо вспомнить о французском парадоксе. Во-вторых, от атеросклероза предохраняют умеренные дозы этанола ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) как такового [32]. Впрочем, это может быть важно, когда атеросклероз грозит из-за переядания и лени, которые для адвентистов не характерны.

Таким образом, вопросом личного выбора оказываются около 10 лет жизни, могущих приблизить к максимальному документированному возрасту человека (122 года [53]). Но тем, кто считает нужным продлевать свою жизнь, не обязательно быть адвентистами. Если научное осознание соответствующих правил может способствовать тому, чтобы руководствоваться ими, то есть смысл и в науке, и в этой статье.

Литература

1. Анисимов В.Н. Средства профилактики преждевременного старения (геропротекторы) // Успехи геронтол.–2000.–Вып. 4.–С. 55–73.
2. Анисимов В.Н. Старение и канцерогенез // Успехи геронтол.–2002.–Вып. 10.–С. 99–125.
3. Голубев А.Г. Катехоламины, стероиды и старение в нервной и эндокринной системах // Успехи совр. биол.–1989.–Вып. 6.–С. 64–75.
4. Голубев А.Г. Биология медицины // Terra Medica.–1996.–Вып. 3.–С. 2–8.
5. Голубев А.Г. Изнанка метаболизма // Биохимия.–1996.–Т. 61.–С. 2018–2039.
6. 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.
7. Гусев В.А. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии // Успехи геронтол.–2000.–Вып. 4.–С. 41–49.
8. Соловьева А.С., Блюхтерова Н.В., Жижина Г.П., Обухова Л.К. Влияние бета-каротина и коэнзима Q на продолжительность жизни и эндогенное окисление ДНК при радиационном и физиологическом старении мышей // Цитология.–1999.–Т. 41.–С. 790–793.
9. Юнева М.О., Гусева Н.В., Болдырев А.А. Линия мышей SAM как модель процесса старения, вызываемого активными формами кислорода // Успехи геронтол.–2003.–Вып. 4.–С. 147–152.
10. Acuna-Castroviejo D., Martin M., Macias M. et al. Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics // J.Pineal Res.–2001.–Vol. 30.–P. 65–74.
11. Adachi H. and Ishii N. Effects of tocotrienols on life span and protein carbonylation in *Caenorhabditis elegans* // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.–2000.–Vol. 55.–P. B280–B285.
12. Ames B.N. Micronutrients prevent cancer and delay aging // Toxicol. Lett.–1998.–Vol. 102.–P. 5–18.
13. Amin A.R., Attur M.G., Pillinger M. and Abramson S.B. The pleiotropic functions of aspirin: mechanisms of action // Cell Mol. Life Sci.–1999.–Vol. 56.–P. 305–312.
14. Anisimov V.N., Zavarzina N.Y., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.–2001.–Vol. 56.–P. B311–B323.
15. Austad S.N. Comparative aging and life histories in mammals // Exp. Gerontol.–1997.–Vol. 32.–P. 23–38.
16. Azzi A., Breyer I., Feher M. et al. Specific cellular responses to alpha-tocopherol // J. Nutr.–2000.–Vol. 130.–P. 1649–1652.
17. Bains J.S., Garg S.K. and Sharma S.P. Effect of butylated hydroxyanisole on catalase activity and malondialdehyde content in aging *Zaprionus parvittiger* (diptera) // Gerontology.–1998.–Vol. 44.–P. 262–266.
18. Bains J.S., Kakkar R. and Sharma S.P. Increased longevity, reduced fecundity, and delayed development in fruit-fly (*Zaprionus parvittiger*) fed on butylated hydroxy anisole // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.–1997.–Vol. 215.–P. 237–242.
19. Barja G. Endogenous oxidative stress: relationship to aging, longevity and caloric restriction // Ageing Res. Rev.–2002.–Vol. 1.–P. 397–411.
20. Bartosz G. Non-specific reactions: molecular basis for ageing // J. Theor. Biol.–1981.–Vol. 91.–P. 233–235.
21. Bellamy D. Long-term action of prednisolone phosphate on a strain of short-lived mice // Exp. Gerontol.–1968.–Vol. 3.–P. 327–333.
22. Bezlepkin V.G., Sirota N.P. and Gaziev A.I. The prolongation of survival in mice by dietary antioxidants depends on their age by the start of feeding this diet // Mech. Ageing Dev.–1996.–Vol. 92.–P. 227–234.
23. Blackett A.D. and Hall D.A. The effects of vitamin E on mouse fitness and survival // Gerontology.–1981.–Vol. 27.–P. 133–139.
24. Blackett A.D. and Hall D.A. Vitamin E—its significance in mouse ageing // Age Ageing.—1981.–Vol. 10.–P. 191–195.
25. Bonilla E., Medina-Leendertz S. and Diaz S. Extension of life span and stress resistance of *Drosophila melanogaster* by long-term supplementation with melatonin // Exp. Gerontol.–2002.–Vol. 37.–P. 629–638.
26. Brack C., Bechter-Thuring E. and Labuhn M. N-acetylcysteine slows down ageing and increases the life span of *Drosophila melanogaster* // Cell Mol. Life Sci.–1997.–Vol. 53.–P. 960–966.
27. Brand M.D. Uncoupling to survive? The role of mitochondrial inefficiency in ageing // Exp. Gerontol.–2000.–Vol. 35.–P. 811–820.
28. Burgering B.M.T. and Kops G.J.P.L. Cell cycle and death control: long live Forkheads // Trends Biochem. Sci.–2002.–Vol. 27.–P. 352–360.
29. Clapp N.K., Satterfield L.C. and Bowles N.D. Effects of the antioxidant butylated hydroxytoluene (BHT) on mortality in BALB/c mice // J. Gerontol.–1979.–Vol. 34.–P. 497–501.
30. Cockerham W.C. Health lifestyles in Russia // Soc. Sci. Med.–2000.–Vol. 51.–P. 1313–1324.
31. Comfort A., Youhotsky-Gore I. and Pathmanathan K. Effect of ethoxyquin on the longevity of C3H mice // Nature.–1971.–Vol. 229.–P. 254–255.
32. Criqui M.H. and Ringel B.L. Does diet or alcohol explain the French paradox? // Lancet.–1994.–Vol. 344.–P. 1719–1723.
33. De la Cruz C.P., Revilla E., Rodriguez-Gomez J.A. et al. (-)-Deprenyl treatment restores serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in aged rats to young rat level // Europ. J. Pharmacol.–1997.–Vol. 327.–P. 215–220.
34. Dilman V.M. and Anisimov V.N. Effect of treatment with phenformin, diphenylhydantoin or L-dopa on life span and tumour incidence in C3H/Sn mice // Gerontology.–1980.–Vol. 26.–P. 241–246.

35. Donehower L.A. Does p53 affect organismal aging? // *J. Cell Physiol.*–2002.–Vol. 192.–P. 23–33.
36. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol. Rev.*–2002.–Vol. 82.–P. 47–95.
37. El Mir M.Y., Nogueira V., Fontaine E. et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I // *J. Biol. Chem.*–2000.–Vol. 275.–P. 223–228.
38. Emanuel N.M. Free radicals and the action of inhibitors of radical processes under pathological states and aging in living organisms and man // *Q. Rev. Biophys.*–1976.–Vol. 9.–P. 283–308.
39. Feinleib M. Epidemiology of obesity in relation to health hazards // *Ann. Int. Med.*–1985.–Vol. 103.–P. 1019–1024.
40. Feinman R., Clarke K.O. and Harrison L.E. Phenylbutyrate-induced apoptosis is associated with inactivation of NF-kappaB in HT-29 colon cancer cells // *Cancer Chemother. Pharmacol.*–2002.–Vol. 49.–P. 27–34.
41. Ferreira J. Effect of butylated hydroxyanisole on electron transport in rat liver mitochondria // *Biochem. Pharmacol.*–1990.–Vol. 40.–P. 677–684.
42. Floyd R.A., Hensley K., Forster M.J. et al. Nitrones, their value as therapeutics and probes to understand aging // *Mech. Ageing Dev.*–2002.–Vol. 123.–P. 1021–1031.
43. Forbes W.F. The effect of prednisolone phosphate on life-span of DBA/2J mice // *Exp. Gerontol.*–1975.–Vol. 10.–P. 27–29.
44. Formica J.V. and Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids // *Food Chem. Toxicol.*–1995.–Vol. 33.–P. 1061–1080.
45. Fraser G.E. and Shavlik D.J. Ten years of life: Is it a matter of choice? // *Arch. Int. Med.*–2001.–Vol. 161.–P. 1645–1652.
46. Freisleben H.J., Lehr F., and Fuchs J. Lifespan of immunosuppressed NMRI-mice is increased by deprenyl // *J. Neural. Transm. Suppl.*–1994.–Vol. 41.–P. 231–236.
47. Fruehwald-Schultes B., Oltmanns K.M., Toschek B. et al. Short-term treatment with metformin decreases serum leptin concentration without affecting body weight and body fat content in normal-weight healthy men // *Metabolism.*–2002.–Vol. 51.–P. 531–536.
48. Fusi F., Valoti M., Sgaragli G. and Murphy M.P. The interaction of antioxidants and structurally related compounds with mitochondrial oxidative phosphorylation // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*–1991.–Vol. 13.–P. 599–603.
49. Gallagher I.M., Clow A. and Glover V. Long-term administration of (-)-deprenyl increases mortality in male Wistar rats // *J. Neural. Transm. Suppl.*–1998.–Vol. 52.–P. 315–320.
50. Gavrilov L.A. and Gavrilova N.S. *The Biology of Life Span: A Quantitative Approach.*–New York: Harwood Academic Publishers, 1991.
51. Guarnieri C., Giordano E., Muscari C. et al. Alpha-tocopherol pretreatment improves endothelium-dependent vasodilation in aortic strips of young and aging rats exposed to oxidative stress // *Mol. Cell Biochem.*–1996.–Vol. 157.–P. 223–228.
52. Harman D. Extending functional life span // *Exp. Gerontol.*–1998.–Vol. 33.–P. 95–112.
53. Harman D. Aging: overview // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*–2001.–Vol. 928.–P. 1–21.
54. Harrington L.A. and Harley C.B. Effect of vitamin E on lifespan and reproduction in *Caenorhabditis elegans* // *Mech. Ageing Dev.*–1988.–Vol. 43.–P. 71–78.
55. Harris S.B., Weindruch R., Smith G.S. et al. Dietary restriction alone and in combination with oral ethoxyquin/2-mercaptoethylamine in mice // *J. Gerontol.*–1990.–Vol. 45.–P. B141–B147.
56. Heidrick M.L., Hendricks L.C. and Cook D.E. Effect of dietary 2-mercaptoethanol on the life span, immune system, tumor incidence and lipid peroxidation damage in spleen lymphocytes of aging BC3F1 mice // *Mech. Ageing Dev.*–1984.–Vol. 27.–P. 341–358.
57. Hekimi S., Benard C., Branicky R. et al. Why only time will tell // *Mech. Ageing Dev.*–2001.–Vol. 122.–P. 571–594.
58. Hermann M. and Berger P. Hormonal changes in aging men: a therapeutic indication // *Exp. Gerontol.*–2001.–Vol. 36.–P. 1075–1082.
59. Holloszy J.O. Longevity of exercising male rats: effect of an antioxidant supplemented diet // *Mech. Ageing Dev.*–1998.–Vol. 100.–P. 211–219.
60. Holzenberger M., Dupont J., Ducos B. et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice // *Nature.*–2003.–Vol. 421.–P. 182–186.
61. Houthoofd K., Braeckman B.P., Lenaerts I. et al. No reduction of metabolic rate in food restricted *Caenorhabditis elegans* // *Exp. Gerontol.*–2002.–Vol. 37.–P. 1359–1369.
62. Huang H.Y., Helzlsouer K.J. and Appel L.J. The effects of vitamin C and vitamin E on oxidative DNA damage: results from a randomized controlled trial // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*–2000.–Vol. 9.–P. 647–652.
63. Ingram D.K., Wiener H.L., Chachich M.E. et al. Chronic treatment of aged mice with L-deprenyl produces marked striatal MAO-B inhibition but no beneficial effects on survival, motor performance, or nigral lipofuscin accumulation // *Neurobiol. Aging.*–1993.–Vol. 14.–P. 431–440.
64. Inoue K., Fei Y.J., Huang W. et al. Functional identity of *Drosophila melanogaster* Indy as a cation-independent, electroneutral transporter for tricarboxylic acid-cycle intermediates // *Biochem. J.*–2002.–Vol. 367.–P. 313–319.
65. Jordens R.G., Berry M.D., Gillott C. and Boulton A.A. Prolongation of life in an experimental model of aging in *Drosophila melanogaster* // *Neurochem. Res.*–1999.–Vol. 24.–P. 227–233.
66. Kakkar R., Bains J.S. and Sharma S.P. Effect of vitamin E on life span, malondialdehyde content and antioxidant enzymes in aging *Zapironus paravittiger* // *Gerontology.*–1996.–Vol. 42.–P. 312–321.
67. Kang H.L., Benzer S. and Min K.T. Life extension in *Drosophila* by feeding a drug // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*–2002.–Vol. 99.–P. 838–843.
68. Kayo T., Allison D.B., Weindruch R., and Prolla T.A. Influences of aging and caloric restriction on the transcriptional profile of skeletal muscle from rhesus monkeys // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*–2001.–Vol. 98.–P. 5093–5098.
69. Keisler L.W., vom Saal F.S., Keisler D.H. and Walker S.E. Hormonal manipulation of the prenatal environment alters reproductive morphology and increases longevity in autoimmune NZB/W mice // *Biol. Reprod.*–1991.–Vol. 44.–P. 707–716.
70. Khavinson V.K. Peptides and Ageing // *Neuroendocrinol. Lett.*–2002.–Vol. 23, Suppl 3.–P. 11–144.
71. Kitani K., Minami C., Isobe K. et al. Why (-)-deprenyl prolongs survivals of experimental animals: increase of anti-oxidant enzymes in brain and other body tissues as well as mobilization of various humoral factors may lead to systemic anti-aging effects // *Mech. Ageing Dev.*–2002.–Vol. 123.–P. 1087–1100.
72. Knoll J., Yen T.T. and Miklya I. Sexually low performing male rats die earlier than their high performing peers and (-)-deprenyl treatment eliminates this difference // *Life Sci.*–1994.–Vol. 54.–P. 1047–1057.
73. Lakowski B. and Hekimi S. The genetics of caloric restriction in *Caenorhabditis elegans* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*–1998.–Vol. 95.–P. 13091–13096.
74. Lee I.M. and Paffenbarger R.S., Jr. Change in body weight and longevity // *JAMA.*–1992.–Vol. 268.–P. 2045–2049.
75. Lipman R.D., Bronson R.T., Wu D. et al. Disease incidence and longevity are unaltered by dietary antioxidant supplementation initiated during middle age in C57BL/6 mice // *Mech. Ageing Dev.*–1998.–Vol. 103.–P. 269–284.
76. Lonnot K., Metsa-Ketela T. and Alho H. The role of coenzyme Q-10 in aging: a follow-up study on life-long oral supplementation Q-10 in rats // *Gerontology.*–1995.–Vol. 41 (Suppl. 2).–P. 109–120.

77. Losonczy K.G., Harris T.B. and Havlik R.J. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly // *Amer. J. Clin. Nutr.*–1996.–Vol. 64.–P. 190–196.
78. Maguire J.J., Kagan V.E. and Packer L. Electron transport between cytochrome c and alpha tocopherol // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*–1992.–Vol. 188.–P. 190–197.
79. Maruyama W., Yamamoto T., Kitani K. et al. Mechanism underlying anti-apoptotic activity of a (-)deprenyl-related propargylamine, rasagiline // *Mech. Ageing Dev.*–2000.–Vol. 116.–P. 181–191.
80. Masoro E.J. Caloric restriction and aging: an update // *Exp. Gerontol.*–2000.–Vol. 35.–P. 299–305.
81. Massie H.R., Aiello V.R. and Doherty T.J. Dietary vitamin C improves the survival of mice // *Gerontology.*–1984.–Vol. 30.–P. 371–375.
82. Massie H.R., Ferreira J.R., Jr. and DeWolfe L.K. Effect of dietary beta-carotene on the survival of young and old mice // *Gerontology.*–1986.–Vol. 32.–P. 189–195.
83. Massie H.R., Shumway M.E., Whitney S.J. et al. Ascorbic acid in *Drosophila* and changes during aging // *Exp. Gerontol.*–1991.–Vol. 26.–P. 487–494.
84. Mattison J.A., Lane M.A., Roth G.S. and Ingram D.K. Calorie restriction in rhesus monkeys // *Exp. Gerontol.*–2003.–Vol. 38.–P. 35–46.
85. McTiernan A., Ulrich C., Slate S. and Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms // *Cancer Causes and Control.*–1998.–Vol. 9.–P. 487–509.
86. Melov S., Ravenscroft J., Malik S. et al. Extension of lifespan with superoxide dismutase/catalase mimetics // *Science.*–2000.–Vol. 289.–P. 1567–1569.
87. Meydani M., Lipman R.D., Han S.N. et al. The effect of long-term dietary supplementation with antioxidants // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*–1998.–Vol. 854.–P. 352–360.
88. Mick G.J., Wang X., Ling F.C. and McCormick K.L. Inhibition of leptin secretion by insulin and metformin in cultured rat adipose tissue // *Biochim. Biophys. Acta.*–2000.–Vol. 1502.–P. 426–432.
89. Miller R.A. and Chrisp C. Lifelong treatment with oral DHEA sulfate does not preserve immune function, prevent disease, or improve survival in genetically heterogeneous mice // *J. Amer. Geriatr. Soc.*–1999.–Vol. 47.–P. 960–966.
90. Miller R.A., Harper J.M., Dysko R.C. et al. Longer life spans and delayed maturation in wild-derived mice // *Exp. Biol. Med. (Maywood).*–2002.–Vol. 227.–P. 500–508.
91. Miquel J., Fleming J. and Economos A.C. Antioxidants, metabolic rate and aging in *Drosophila* // *Arch. Gerontol. Geriatr.*–1982.–Vol. 1.–P. 159–165.
92. Mobbs C.V., Bray G.A., Atkinson R.L. et al. Neuroendocrine and pharmacological manipulations to assess how caloric restriction increases life span // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*–2001.–Vol. 56A (Special Issue I).–P. 34–44.
93. Morley A.A. and Trainor K.J. Lack of an effect of vitamin E on lifespan of mice // *Biogerontology.*–2001.–Vol. 2.–P. 109–112.
94. Nemoto S. and Finkel T. Redox regulation of forkhead proteins through a p66shc-dependent signaling pathway // *Science.*–2002.–Vol. 295.–P. 2450–2452.
95. Novelli M., Masiello P., Bombara M. and Bergamini E. Protein glycation in the aging male Sprague-Dawley rat: effects of antiaging diet restrictions // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*–1998.–Vol. 53.–P. B94–101.
96. Obukhova L.K., Nakaidze N.S., Serebryany A.M. et al. Experimental analysis of the mechanism of ageing in *Drosophila melanogaster* // *Exp. Gerontol.*–1979.–Vol. 14.–P. 335–342.
97. Ooka H. and Shinkai T. Effects of chronic hyperthyroidism on the lifespan of the rat // *Mech. Ageing Dev.*–1986.–Vol. 33.–P. 275–282.
98. Oudes A.J., Herr C.M., Olsen Y. and Fleming J.E. Age-dependent accumulation of advanced glycation end-products in adult *Drosophila melanogaster* // *Mech. Ageing Dev.*–1998.–Vol. 100.–P. 221–229.
99. Paffenbarger R.S., Jr., Hyde R.T., Wing A.L. et al. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men // *N. Engl. J. Med.*–1993.–Vol. 328.–P. 538–545.
100. Paolisso G., Amato L., Eccellente R. et al. Effect of metformin on food intake in obese subjects // *Europ. J. Clin. Invest.*–1998.–Vol. 28.–P. 441–446.
101. Pavani M., Fones E., Oksenberg D. et al. Inhibition of tumoral cell respiration and growth by nordihydroguaiaretic acid // *Biochem. Pharmacol.*–1994.–Vol. 48.–P. 1935–1942.
102. Perkins S.N., Hursting S.D., Haines D.C. et al. Chemoprevention of spontaneous tumorigenesis in nullizygous p53-deficient mice by dehydroepiandrosterone and its analog 16alpha-fluoro-5-androsten-17-one // *Carcinogenesis.*–1997.–Vol. 18.–P. 989–994.
103. Poehlman E.T., Turturro A., Bodkin N. et al. Caloric Restriction Mimetics: Physical activity and body composition changes // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*–2001.–Vol. 56A (Special Issue I).–P. 45–54.
104. Porta E.A., Joun N.S. and Nitta R.T. Effects of the type of dietary fat at two levels of vitamin E in Wistar male rats during development and aging. I. Life span, serum biochemical parameters and pathological changes // *Mech. Ageing Dev.*–1980.–Vol. 13.–P. 1–39.
105. Previc F.H. Dopamine and the origins of human intelligence // *Brain and Cognition.*–1999.–Vol. 41.–P. 299–350.
106. Pugh T.D., Oberley T.D. and Weindruch R. Dietary intervention at middle age: caloric restriction but not dehydroepiandrosterone sulfate increases lifespan and lifetime cancer incidence in mice // *Cancer Res.*–1999.–Vol. 59.–P. 1642–1648.
107. Rasmussen D.D., Boldt B.M., Wilkinson C.W. et al. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels // *Endocrinology.*–1999.–Vol. 140.–P. 1009–1012.
108. Reiter R.J., Tan D.X., Osuna C. and Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review // *J. Biomed. Sci.*–2000.–Vol. 7.–P. 444–458.
109. Reyes J.L., Hernandez M.E., Melendez E. and Gomez-Lojero C. Inhibitory effect of the antioxidant ethoxyquin on electron transport in the mitochondrial respiratory chain // *Biochem. Pharmacol.*–1995.–Vol. 49.–P. 283–289.
110. Ruehl W.W., Entriaken T.L., Muggenburg B.A. et al. Treatment with L-deprenyl prolongs life in elderly dogs // *Life Sci.*–1997.–Vol. 61.–P. 1037–1044.
111. Saito K., Yoshioka H. and Cutler R.G. A spin trap, N-tert-butyl-phenylnitron extends the life span of mice. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.*–1998.–Vol. 62.–P. 792–794.
112. Sell D.R., Lane M.A., Johnson W.A. et al. Longevity and the genetic determination of collagen glycoxidation kinetics in mammalian senescence // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*–1996.–Vol. 93.–P. 485–490.
113. Smith J.T. and Waddell B.J. Increased fetal glucocorticoid exposure delays puberty onset in postnatal life // *Endocrinology.*–2000.–Vol. 141.–P. 2422–2428.
114. Song X., Bao M., Li D. and Li Y.M. Advanced glycation in D-galactose induced mouse aging model // *Mech. Ageing Dev.*–1999.–Vol. 108.–P. 239–251.
115. Suwannaraj S., Lagoo A., Keisler D. and McMurray R.W. Antioxidants suppress mortality in the female NZB x NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus (SLE) // *Lupus.*–2001.–Vol. 10.–P. 258–265.
116. Svechnikova I., Gray S.G., Kundrotiene J. et al. Apoptosis and tumor remission in liver tumor xenografts by 4-phenylbutyrate // *Int. J. Oncol.*–2003.–Vol. 22.–P. 579–588.

117. Tang D.G., Chen Y.Q. and Honn K.V. Arachidonate lipoxygenases as essential regulators of cell survival and apoptosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*—1996.—Vol. 93.—P. 5241–5246.
118. Tatar M., Bartke A. and Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals // *Science*.—2003.—Vol. 299.—P. 46–50.
119. Thomas T., Bhavnani B.R. and Thomas P. Inhibition of human LDL oxidation by the neuroprotective drug l-deprenyl // *Neurol. Res.*—2002.—Vol. 24.—P. 169–173.
120. Thune I. and Furberg A.S. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific // *Med. Sci. Sports Exerc.*—2001.—Vol. 33.—P. S530–S550.
121. Trichopoulou A. and Vasilopoulou E. Mediterranean diet and longevity // *Brit. J. Nutr.*—2000.—Vol. 84 (Suppl 2)—P. S205–S209.
122. Tumer N., LaRochelle J.S. and Yurekli M. Exercise training reverses the age-related decline in tyrosine hydroxylase expression in rat hypothalamus // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*—1997.—Vol. 52.—P. B255–B259.
123. Upton A.C. Radiation hormesis: data and interpretations // *Crit Rev. Toxicol.*—2001.—Vol. 31.—P. 681–695.
124. Voza A., Borriello A., Criniti V. et al. New established melanoma cell lines: genetic and biochemical characterization of cell division cycle // *J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.*—2003.—Vol. 17.—P. 37–41.
125. Wehner A.P., Olson R.J., and Busch R.H. Increased life span and decreased weight in hamsters exposed to cigarette smoke // *Arch. Environ. Health.*—1976.—Vol. 31.—P. 146–153.
126. Yashin A.I., Begun A.S., Boiko S.I. et al. New age patterns of survival improvement in Sweden: do they characterize changes in individual aging? // *Mech. Ageing Dev.*—2002.—Vol. 123.—P. 637–647.
127. Yudkin J.S. How can we best prolong life? Benefits of coronary risk factor reduction in non-diabetic and diabetic subjects // *Brit. Med. J.*—1993.—Vol. 306.—P. 1313–1318.
128. Zhou G., Myers R., Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action // *J. Clin. Invest.*—2001.—Vol. 108.—P. 1167–1174.

Adv. Gerontol.—2003.—Vol. 12.—P. 57–76.

A.G. Golubev

BIOCHEMISTRY OF LIFESPAN EXTENSION

Research Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova Str., 197376, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: alal@rol.ru

A review of biochemical mechanisms underlying the known approaches to extension of lifespan and/or slowing down of ageing suggests that they all modify balances between generation of active oxygen and carbonyl species and the mechanisms that protect from their damaging effects or repair their consequences. A likely common target of the geroprotector effects of antioxidants, melatonin, and antidiabetic biguanides is the mitochondrial respiratory chain. In biological species that evolved through r-selection (nematodes, fruit flies, mice, and rats), the balance between anabolic/reproductive and self-maintenance/protective functions is the most significant modifiable factor of longevity and ageing. At the molecular level, the pivot of this balance is formed by the forkhead-type trans factors, whereas at the physiological level the balance is determined by dietary calories and physical activity via mechanism in which the central role is played by insuline-like peptides and, also, growth hormone and leptin or their functional analogs. In biological species that evolved through K-selection (higher primates, particularly humans), the latter balance is less important, and the biochemical factors of aging are more refracted through the higher regulatory systems, of which the most significant are catecholaminergic mechanisms of regulation of neuroendocrine-immune interrelationships and the circulatory system. This results in a decreased geroprotector potential of calory restriction and in an increased importance of the optimal physical activity. When these conclusions are compared with demographic data, it comes out that virtually all advances in gerontology may be reduced to maxims of healthy ageing known from extreme antiquity. Under optimal socioeconomic conditions, the chances to approach the documented world record of human longevity (122 years) may be increased by (not to mention getting rid of smoking and other abuses) high physical activity, adequate nutrition enriched in fresh fruits, optimism, and timely treatment of specific diseases. The most important bottleneck in the realization of these reserves is currently the public consciousness rather than the science.

Key words: aging, life span, antioxidants, reactive oxygen species, carbonyl compounds, catecholamines, hormones, physical activity, diet, evolution.