**Введение**

Существенное возрастание доли пожилых в населении развитых стран сопровождается увеличением смертности от основных болезней старческого возраста - заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественных новообразований, нейродегенеративных процессов, снижения сопротивляемости к инфекции, сахарного диабета.

Поэтому не случайно, что в разработанном Программой ООН по старению проекте "Программы научных исследований по проблеме старения в ХХI веке", концепция здорового старения отнесена к наиболее приоритетным направлениям. Очевидно, что разработка средств профилактики преждевременного старения является ключевой в реализации этих программ. Вместе с тем, имеющиеся в литературе данные о таких средствах весьма фрагментарны, противоречивы и часто ненадежны, как с точки зрения адекватности проведения такого рода исследований современным требованиям, так и их интерпретации. В обзоре критически рассмотрены результаты экспериментов по увеличению продолжительности жизни с помощью лекарственных препаратов и иных воздействий и рекомендации по их практическому применению. Основное внимание уделено побочным и неблагоприятным эффектам таких воздействий, прежде всего развитию новообразований.

Увеличение продолжительности жизни человека является одной из важнейших задач геронтологии и, в целом, современной профилактической медицины. Когда говорят о развитии гериатрии (т.е. лечении пожилых больных), то, как бы признается неэффективность мер профилактики преждевременного старения. Вместе с тем, есть основания полагать, что именно этот подход является наиболее адекватным и, главное, перспективным, в смысле достижения результата, направлением. В настоящее время известно более 20 веществ, в отношении которых показана способность увеличивать продолжительность жизни животных, и получивших название геропротекторов. Это название, уже укоренившееся в научной литературе, представляется весьма удачным, поскольку буквально означает "защищающие от старения". В отличие от гериатрических средств, предназначенных для лечения заболеваний у пожилых или улучшения качества их жизни, геропротекторы могут и, видимо, должны применяться в молодом и зрелом возрасте. В связи с этим встает вопрос о безопасности их длительного применения, что включает не только непосредственные побочные и токсические эффекты, но и отдаленные последствия, включая развитие новообразований. Этот аспект представляется особенно актуальным, поскольку именно постарение населения, т.е. увеличение в его структуре доли лиц пожилого возраста, обусловливает значительную часть наблюдаемого в нашем веке прироста заболеваемости злокачественными новообразованиями. Поэтому при разработке мероприятий, направленных на увеличение продолжительности жизни человека, необходимо учитывать возможный риск увеличения при этом частоты возникновения опухолей. Это особенно важно еще и потому, что в популярной и, подчас, научной литературе широко пропагандируются разнообразные средства для продления жизни и "омоложения", без какого-либо серьезного обоснования и доказательства их эффективности и безопасности. В обзоре не рассматриваются молекулярно-биологические методы и генно-инженерные подходы к увеличению продолжительности жизни, которые частично обсуждались ранее и которым предполагается посвятить специальную работу.

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

Исследования в области геропротекторов должны стать одним из направлений национальной программы увеличения продолжительности жизни населения России. Поэтому так важно добиться государственного финансирования этих исследований.

Основываясь на результатах исследования процессов старения, которые происходят в организме, ученые всего мира разрабатывают препараты, которые могут замедлять [старение](http://moikompas.ru/tags/starenie). Действие многих из них еще изучается на лабораторных животных, другие уже прошли клинические испытания и могут применяться людьми.

**Здесь необходимо обратить внимание на то, что эти средства должны подбираться строго индивидуально, и только квалифицированным врачом.** Это особенно важно еще и потому, что в популярной и, подчас, научной литературе широко пропагандируются разнообразные средства для продления жизни и «омоложения», без какого-либо серьезного обоснования и доказательства их эффективности и безопасности.

В настоящее время известно более 20 веществ, в отношении которых обнаружена способность увеличивать продолжительность жизни. О некоторых из них будет рассказано ниже.

**Антиоксиданты**

Это соединения способные взаимодействовать [с активными формами кислорода](http://humbio.ru/humbio/no-phys/0000dda4.htm) и тем самым защищать организм от повреждающего действия [свободных радикалов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B2%D0%BE%D0%B1%D0%BE%D0%B4%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D1%80%D0%B0%D0%B4%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%BB).

Примеры – [витамины](http://www.vitamini.ru/encyclopedia/abc.aspx) А, Е и С, [каротиноиды](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B8%D0%B4), [липоевая кислота](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D0%BF%D0%BE%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0), [коэнзим Q10](http://www.dobavki.com/265.shtml), микроэлемент [селен](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD) и многие другие. Для профилактики преждевременного старения предпочтение отдается поливитаминным препаратам, содержащим [водорастворимые](http://humbio.ru/humbio/har/00140963.htm) (В1, В2, В6, аскорбиновая кислота, никотинамид и др.) и [жирорастворимые витамины](http://rekicen.ru/php/content.php?group=5%B6m=print&param=print&id=682) (А, О, Е). Из поливитаминных препаратов в качестве средств профилактики ускоренного старения наиболее изучены [декамевит](http://www.xumuk.ru/lekenc/2570.html), [ундевит](http://www.vitaminov.net/rus-drugs-polyvitamins-0-3954.html), [квадевит](http://www.vitaminov.net/rus-drugs-polyvitamins-0-3897.html).

Повышенные дозы [антиоксидантов](http://www.ortho.ru/6_Paper/1_2_VitMin/VL_antiox.htm) могут понадобиться тем, кто курит или работает во вредных условиях, переносит стрессы, большие физические нагрузки, а также тем, у кого нарушена собственная антиоксидантная защита, что часто бывает у пожилых людей.

Повышенные дозы нужных антиоксидантов может выписать врач на основе результатов анализа крови на оксидантный/антиоксидантный статус.

Некоторые антиоксиданты снижают потребление пищи, что само по себе эффективно увеличивает продолжительность жизни и тормозит развитие опухолей. Имеются сообщения о стимулирующем влиянии некоторых антиоксидантов на иммунный ответ. По-видимому, среди факторов модифицирующего возрастное увеличение частоты опухолей действия антиоксидантов ведущее значение имеют их иные, чем антисвободнорадикальные фармакологические свойства, которые могут весьма различаться у разных препаратов. Следует подчеркнуть, что эпидемиологические данные и результаты клинических испытаний различных антиоксидантов в качестве средств, снижающих заболеваемость, не представили убедительных данных об их эффективности. За исключением витамина Е и, возможно, витамина С, которые уменьшают перекисное окисление липидов, в отношении всех других антиоксидантов нет убедительных доказательств их защитного эффекта у человека.

###

### Янтарная кислота

Ежедневно наш организм сам вырабатывает около 200 г [янтарной кислоты](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AF%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0) и сам же использует ее на свои нужды. Здоровому организму вполне достаточно янтарной кислоты, которую он вырабатывает или получает с пищей. Однако в неблагоприятных условиях, когда в результате стресса или резко изменившихся физических нагрузок возникают напряжения в цепочке обмена веществ, расход янтарной кислоты повышается, возникает ее дефицит, а следом — ощущение усталости и недомогания.

Янтарная кислота является мощным регулятором защитных сил организма, улучшает энергетический обмен, активизирует иммунитет, повышает работоспособность, способствует выведению из организма токсических веществ.

###

### Ингибиторы перекрестного связывания

Рассматривают как один из возможных механизмов старения, поскольку этот процесс сопровождается образованием дефектных макромолекул. Повышение с возрастом перекрестных связей доказано экспериментально пока лишь для внеклеточных белков коллагена и эластина и, возможно, для хроматина. Ограничение калорийности питания, увеличивающее продолжительность жизни животных, задерживает накопление сшивок коллагена.

Данные о способности латирогенов угнетать образование таких сшивок послужили основанием для рекомендации их в качестве геропротекторов. Введение латирогенного препарата b-аминопропионитрила с питьевой водой мышам существенно увеличило продолжительность их жизни. Однако длительное введение этого препарата крысам сопровождалось уменьшением массы тела и замедлением роста животных, существенно не изменяя среднюю продолжительность жизни. У самцов (но не самок), получавших b-аминопропионитрил, отмечено некоторое снижение частоты доброкачественных опухолей.

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

Повышение с возрастом числа перекрестных [внутри- и межмолекулярных связей](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2477.html) рассматривают как один из возможных механизмов старения, поскольку этот процесс сопровождается образованием дефектных макромолекул. Повышение с возрастом перекрестных связей доказано экспериментально пока лишь для внеклеточных белков – [коллагена](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D0%BB%D0%BB%D0%B0%D0%B3%D0%B5%D0%BD) и [эластина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BD) и, возможно, для [хроматина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BD). Данные о способности некоторых веществ угнетать образование таких сшивок послужили основанием предположить, что поиски геропротекторов этой группы перспективны.

**Ингибиторы биосинтеза белка**

Группа веществ ([оливомицин](http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2/3093.html%22%20%5Ct%20%22_blank), [актиномицин](http://www.millionreferatov.ru/text/01/671.htm) и др.) способны замедлять обмен белков и, как следствие, растягивать жизненный цикл. Животные, получавшие оливомицин, жили на 25% дольше, а их общее состояние было намного лучше обычного. Однако подобные вещества пока не получили широкого распространения. Дело в том, что в больших концентрациях они могут оказывать токсическое действие на организм. Хотя, со временем возможно, появятся совершенно безопасные препараты подобного действия.

###

### Ноотропы или регуляторы обмена в головном мозге и в ЦНС

Именно мозг отвечает за регулирование многих процессов в организме. Если его регулирующая роль падает, то наступает более быстрый распад организма, нарушение внутреннего равновесия способствует более быстрому старению. И, наоборот, при наилучшей работе мозга можно «выжать» из организма максимум его ресурсов.

Важной особенностью [ноотропов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%BE%D0%BE%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BF%D1%8B) является их способность улучшать деятельность гипоталамуса, который называют дирижером всей гормональной системы. Ноотропы усиливают снабжение мозга кровью, а значит глюкозой, кислородом и др. Улучшают «общение» между собой, как отдельных клеток мозга, так и отдельных его частей и полушарий. Как следствие улучшаются память, концентрация внимания, сообразительность и т.п. Препараты способные на это, также выражено продлевают [жизнь](http://moikompas.ru/tags/zhizn), в некоторых экспериментах на 20-30%.

###

### Гормоны (гормон роста, гормоны щитовидной железы, гормоны коры надпочечников, половые гормоны)

Позволяют восполнить возрастную потерю [гормонов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D1%8B): соматотропина («гормон роста»), половых гормонов, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), мелатонина. Использовать гормональные средства следует с особой осторожностью, на основе соответствующих анализов и только под контролем специалиста – эндокринолога.

###

### Пептидные биорегуляторы

[Пептиды](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%B8%D0%B4%D1%8B) – вещества, которые вырабатываются собственными клетками организма и регулируют в них нормальный обмен веществ.

Таких пептидов очень много (для различных органов и тканей свои пептиды), и когда они вырабатываются в достаточном количестве и в правильном соотношении, наш организм функционирует нормально, что характерно в начале жизни (для молодого организма).

Со временем активность биорегуляторов падает, обменные процессы искажаются, а организм разрушается и погибает.

За тридцать с лишним лет работы с пептидными биорегуляторами питерскими специалистами было создано около 60 различных препаратов. Наиболее интересные с точки зрения продления жизни, по результатам двух масштабных исследований (в том числе на людях) оказались препарат тимуса [тималин](http://www.xumuk.ru/farmacevt/1255.html) и препарат эпифиза [эпиталамин](http://www.xumuk.ru/farmacevt/1243.html). Именно эпиталамин и тималин во многих клинических испытаниях показывают самое значительное увеличение продолжительности жизни на 30-35 %. Эти биорегуляторы сдвигают обменные процессы в сторону более молодого организма, могут замедлить процесс старения и увеличить продолжительность жизни до верхнего видового предела 100-110 лет.

**Антидиабетические средства**

[Антидиабетические лекарственные вещества](http://www.chemport.ru/chemical_encyclopedia_article_254.html) (фенформин, [буформин](http://www.xumuk.ru/farmacevt/902.html), [метформин](http://www.vsma.ac.ru/lib/medlib/drugs/dr0573.htm)) наряду с гипогликемическим действием обладают также способностью улучшать утилизацию глюкозы в тканях, снижать использование организмом жирных кислот в качестве энергетического субстрата, угнетать неоглюкогенез (превращение жиров в углеводы), снижать его биосинтез, снижать концентрацию в крови холестерина, триглицеридов и инсулина, а также биосинтез холестерина, и, кроме того, уменьшать массу тела.

### Иммуномодуляторы

Неверно думать, будто иммунитет защищает наш организм только от микробов и рака. Применение [иммуномодуляторов](http://www.medlinks.ru/article.php?sid=31202) для замедления старения основано на гипотезе, связывающей процесс старения с возрастными изменениями иммунной системы, и, прежде всего с [инволюцией](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D0%B2%D0%BE%D0%BB%D1%8E%D1%86%D0%B8%D1%8F_%28%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F%29) [тимуса](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B8%D0%BC%D1%83%D1%81). Имеются данные о том, что гормональные вещества тимуса, оказывают нормализующее влияние на функции различных систем, предупреждают образование опухолей, стимулируют защитные силы организма. Однако опыты показывают, что известные иммуномодуляторы не оказывают существенного влияния на продолжительность жизни. Хотя имеющихся данных о влиянии иммуномодуляторов на продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез относительно немного, эта проблема важна и ученые считают, что необходимо продолжать исследования.

**Энтеросорбенты**

Энтеросорбенты – препараты, поглощающие и выводящие из желудочно-кишечного тракта и крови вредные для организма вещества, попавшие в него извне или возникшие в нем под влиянием различных патологических процессов, то есть, эти препараты совершенно ничего не добавляют в организм, а наоборот, извлекают из него. Имеются четыре возможных механизма действия энтеросорбции.

Можно применять обычный [активированный уголь](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D1%83%D0%B3%D0%BE%D0%BB%D1%8C), продающийся в аптеках, либо «продвинутые» энтеросорбенты, на основе яблочных и цитрусовых пектинов с добавлением различных растительных экстрактов и полезных бактерий.

###

### Адаптогены

Это вещества, которые создают в организме состояние сопротивляемости к неблагоприятным факторам внешней среды и оказывают антистрессорный эффект – препараты [женьшеня](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%B5%D0%BD%D1%8C%D1%88%D0%B5%D0%BD%D1%8C) и [элеутерококка](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D1%83%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BA%D0%BA_%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D1%8E%D1%87%D0%B8%D0%B9).

Имеющихся данных явно недостаточно для суждения о влиянии адаптогенов на продолжительность жизни. Вместе с тем, все же заслуживают внимания данные о свойствах женьшеня и элеутерококка защищать и активировать генетический аппарат клетки и влиять на [нейроэндокринную систему](http://humbio.ru/humbio/cell_sign3/0002ec30.htm). Есть сообщения и о положительном эффекте применения экстракта [гинкго билоба](http://www.pobedi2.ru/opis_prep.php?p=023) – средство традиционно китайской медицины.

Конечно, геропротекторы – это не панацея от старости. И их влияние на организм здорового человека, который живет в благоприятных условиях, правильно питается и ведет здоровый образ жизни, вряд ли будет очень заметным. К сожалению, таких людей среди нас мало. А обычному человеку **индивидуально подобранные врачом** геропротекторы могут продлить [жизнь](http://moikompas.ru/tags/zhizn) на несколько лет.

**Ограничение калорийности питания**

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что избыточный вес повышает риск смертности от любых причин, смертности от коронарной болезни сердца и некоторых видов рака. У более тучных крыс продолжительность жизни меньше, а риск развития спонтанных опухолей выше, чем у более легких. С другой стороны, начиная с пионерских работ C.McCay, в многочисленных исследованиях была установлена способность ограниченной по калорийности диеты сдерживать рост крыс и мышей, и увеличивает среднюю и максимальную продолжительность их жизни. Ограничение калорийности питания увеличивало продолжительность жизни также у рыб, амфибий, дафний, насекомых и других беспозвоночных. До сих пор нет ответа на вопрос - замедляет или нет ограниченная диета возрастные процессы у человека и влияет ли на продолжительность его жизни. В исследованиях на приматах (главным образом, макаках резус) получены первые свидетельства тому, что, по крайней мере, некоторые физиологические эффекты ограниченной по калорийности диеты, наблюдаемые у грызунов, воспроизводятся и у обезьян. Среди этих эффектов - уменьшение уровня глюкозы и инсулина в крови, снижение температуры тела, снижение энергозатрат. Было установлено, что именно общее снижение потребления калорий, а не какого-либо ингредиента пищи определяет геропротекторный эффект голодания.

В большинстве исследований содержание на низкокалорийном рационе начинали в молодом возрасте, что приводило к замедлению роста животных и задержке полового созревания. В таком состоянии крыс можно было содержать около 1000 дней. Когда их переводили на нормальный рацион - рост возобновлялся, они достигали половой зрелости и умирали в гораздо более позднем возрасте, чем животные, получавшие корм без ограничения. Увеличение продолжительности жизни достигалось за счет удлинения ювенильного периода, а не периода зрелости. Было показано, что ограничение калорийности питания, начатое в зрелом возрасте (с 12-13 или 17 мес жизни) также существенно увеличило среднюю и максимальную продолжительность жизни мышей двух долгоживущих линий.

Важным результатом экспериментов с низкокалорийным рационом было то, что у содержавшихся на нем животных позднее, чем обычно, развивались возрастные дегенеративные болезни. Более того, твердо установлено, что при ограничении корма у животных замедляется развитие и снижается общая частота спонтанных опухолей, свойственных использованной линии животных. Установлено, что риск возникновения опухолей у крыс прямо и экспоненциально пропорционален количеству потребленных калорий. Содержание на низкокалорийном рационе, начатое в возрасте 12 или 17 мес., также эффективно снижает частоту спонтанных опухолей.

При содержании крыс линии F344 на ограниченном по калорийности рационе с 6-недельного возраста было замечено, что они начинают вымирать раньше, чем крысы, получавшие корм без ограничения, но средняя и максимальная продолжительность их жизни были существенно выше и, следовательно, скорость вымирания была значительно ниже у недоедавших животных по сравнению с контролем. У этих же крыс позднее развивались и спонтанные опухоли. При ограничении калорийности питания у гибридных мышей линии B10C3F(1), начатом с 61-й недели жизни, частота развившихся спонтанных опухолей была меньше, у тех, кто содержался на таком рационе с 3,5-недельного или более раннего возраста. Содержание крыс на рационе ограниченной калорийности приводило к снижению частоты, главным образом, доброкачественных опухолей эпителиальной природы, особенно аденом эндокринных желез, тогда как частота злокачественных новообразований изменялась мало.

Качественный состав пищи также существенно влияет на спонтанный канцерогенез. Корм с избыточным содержанием жира увеличивал частоту опухолей, как у крыс, так и у мышей. Увеличение степени ненасыщенности жиров без увеличения содержания их в корме также сокращало продолжительность жизни животных и увеличивало у них число новообразований. При одинаковой калорийности корма больше злокачественных опухолей развивалось у животных, получавших с кормом больше белка.

Подсчитано, что 80-90 % из примерно 300 изученных у грызунов, содержащихся на ограниченном по калорийности рационе, разнообразнейших параметров, включая поведение и обучаемость, иммунный ответ, экспрессию генов, активность ферментов и действие гормонов, толерантность к глюкозе, эффективность репарации ДНК, скорость синтеза белка, проявляли черты замедленного старения. Важно подчеркнуть, что такая диета стимулирует апоптоз, который элиминирует пренеопластические клетки в тканях организма, замедляет накопление в них мутаций. Существуют различные взгляды на механизм действия рациона с ограниченной калорийностью, продлевающего жизнь. Указывают на значения развивающейся при недокорме "псевдогипофизэктомии", поскольку при этом существенно снижена концентрация ряда гормонов в крови, замедляется "старение" коллагена и т.п., т.е. выявляются изменения аналогичные таковым у животных с удаленным гипофизом. Предполагают, что ограничение калорийности корма замедляет процесс старения, снижая интенсивность образования перекрестных связей в макромолекулах. Существенную роль в продлении жизни при недокорме может играть уменьшение скорости считывания генетической информации, снижение синтеза белков и увеличение их катаболизма, что может препятствовать возрастным нарушениям белоксинтезирующего аппарата клетки, накоплению генетических или каких-либо иных повреждений, включая "ошибочные" белки, замедляется возрастное снижение репарации ДНК. При голодании снижается синтез ДНК и митотическая активность тканей, а в митохондриях увеличивается эффективность транспорта электронов и окислительного фосфорилирования. Большой интерес представляют данные о замедлении старения нейроэндокринной системы у животных, содержащихся на ограниченной диете. У таких животных замедляется возрастное снижение уровня биогенных аминов в головном мозге и количество их рецепторов, увеличивается чувствительность гипоталамуса к гомеостатическому действию половых гормонов. При содержании на низкокалорийном рационе замедляется возрастное повышение уровня холестерина, триглицеридов и свободных жирных кислот, а также другие нарушения липидного обмена. Важное значение в механизме пролонгирующего жизнь влияния низкокалорийного рациона придают развивающемуся при этом замедлению старения иммунной системы. Некоторые из этих механизмов, по-видимому, имеют меньшее, если какое-либо, значение. Так, поскольку ограничение калорийности диеты, начатое в возрасте 12 мес., также увеличивает максимальную продолжительность жизни, очевидно, что замедление скорости роста несущественно для продления жизни. Весьма относительно и значение роли снижения содержания жира в теле, поскольку его связь с максимальной продолжительностью жизни у грызунов, содержащихся при питании без ограничения неочевидна, а при ограниченном питании - прямо пропорциональна. Довольно противоречивы данные в отношении роли уменьшения скорости метаболических процессов при ограниченной калорийности питания.

Пожалуй, наиболее значимым эффектом ограниченного по калорийности питания является уменьшение интенсивности свободнорадикальных процессов. У грызунов, содержащихся на такой диете, наблюдается замедление возрастного усиления скорости генерации супероксида и Н2О2, уменьшение окислительных повреждений и замедление возрастного снижения вязкости мембран. Активность ферментов антиокислительной защиты в различных тканях изменяется не столь единообразно, однако голодание снижает чувствительность тканей in vitro к острому оксидативному стрессу. Наибольший защитный в отношении окислительного стресса эффект ограниченного по калорийности питания проявляется в постмитотических клетках головного мозга, сердца и скелетных мышц. При ограничении калорийности рациона не наблюдается возрастного снижения функции эпифиза, гормоны которого играют важную роль в антиокислительной защитной системе организма и обладают отчетливым геропротекторным эффектом.

Важно отметить, что индивидуальное потребление корма, определяющее увеличение продолжительности жизни крыс, у которых развились спонтанные опухоли, не только отличается от наблюдавшегося у крыс, у которых опухоли не развились, но также различалось в зависимости от типа опухоли и конкурирующих неопухолевых заболеваний. Авторы полагают, что характер питания в раннем возрасте влияет на продолжительность жизни, обусловливая восприимчивость и/или время появления некоторых типов опухолей и дегенеративных заболеваний. Из этого следует важный в практическом отношении вывод о необходимости тщательного подбора для каждого индивидуума специфического диетического режима, увеличивающего продолжительность жизни.

**Прочие препараты и факторы**

В течение многих лет румынскими исследователями изучалось влияние на продолжительность жизни животных прокаина (геровитала). В опытах на крысах было выявлено некоторое увеличение средней продолжительности жизни самцов, но не самок. Авторы указывают на уменьшение (недостоверное) частоты развития спонтанных опухолей у животных, получавших этот препарат. Механизм действия прокаина на продолжительность жизни остается неясным, однако представляют интерес данные о его слабом торможении активности монооксидазы в мозге.

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

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

Леупептин, полученный из культуры различных штаммов Actinomyces, добавляли в рацион (0,1 %) самцов и самок мышей линии А, начиная с 3-недельного возраста. Опыт был закончен через 480 дней. До этого срока дожили 83 % контрольных и 92 % подопытных мышей. Однако кривая выживаемости подопытных мышей носила более прямоугольный характер, чем в контроле. Частота спонтанных опухолей печени у самцов, получавших с кормом леупептин, была существенно большей, чем в контроле, тогда как частота опухолей легких под влиянием препарата не изменялась. У крыс, подвергавшихся воздействию окиси трития в малой дозе (0,37 x 104 Бк на 1 г массы в сут в течение 3 мес), было отмечено увеличение средней продолжительности жизни (на 12,5 %). Но при этом в 2,2 раза увеличилась частота развития злокачественных опухолей. В работах, сообщающих об увеличении продолжительности жизни животных при применении стабилизаторов биомембран-диметиламиноэтанола и меклофеноксата, отсутствуют данные о влиянии этих препаратов на развитие спонтанных опухолей.

Имеются данные о том, что умеренные физические тренировки или мягкий стресс увеличивают продолжительность жизни животных. Регулярные физические нагрузки тормозили канцерогенез в молочной железе, индуцированный НММ, или в кишечнике, индуцированный азоксиметаном, тогда как тяжелые упражнения стимулировали индуцированное ДМБА развитие опухолей молочной железы крыс и увеличивали смертность курящих мужчин и женщин.

**Корреляция между показателями продолжительности жизни и частотой развития опухолей**

Представленные выше данные свидетельствуют о существенных различиях в характере модифицирующего влияния геропротекторов на физиологические функции организма, репродуктивную систему и такие параметры неопластического процесса, как латентный период, частота, локализация, гистогенез и степень злокачественности. Основываясь на анализе кинетических особенностей вызываемого геропротекторами замедления процесса старения, Н.М.Эмануэль и Л.К.Обухова предложили классификацию геропротекторов, согласно которой все средства, увеличивающие продолжительность жизни, можно разделить на три группы: I - геропротекторы, в равной степени увеличивающие продолжительность жизни всех членов популяции; II - геропротекторы, уменьшающие скорость вымирания долгоживущих особей, что приводит к существенному увеличению максимальной продолжительности жизни; III - геропротекторы, увеличивающие продолжительность жизни короткоживущей субпопуляции, тогда как максимальная продолжительность жизни не изменяется. В значительной мере соответственно типу замедления старения геропротекторы оказывают и различное влияние на спонтанный канцерогенез.

У мышей (как правило, инфицированных вирусом рака молочной железы) препараты, замедляющие старение по I типу, не изменяют частоту развития опухолей, а лишь увеличивают латентный период их развития. Геропротекторы II типа, уменьшающие скорость старения, снижают и частоту развития опухолей. В развитии аденокарцином молочной железы у мышей этих линий можно выделить стадию инициации, в течение которой под влиянием вируса происходит трансформация нормальной клетки в опухолевую, и стадию промоции, реализация которой обусловлена возрастными генетически детерминированными гормонально-метаболическими и иммунологическими сдвигами. По-видимому, противоопухолевое действие большинства геропротекторов осуществляется именно на стадии промоции вирусного канцерогенеза в молочной железе. Лишь в отношении селена предполагается, что он способен угнетать репликацию вируса рака молочной железы. Важно отметить, что и другие антиоксиданты, например, 2-меркаптоэтиламин или эпигид, не влияли на частоту рака молочной железы, а лишь увеличивали латентный период опухолей.

У крыс спонтанный неопластический процесс определяется, по-видимому, реализацией, генетической программы старения. Влияние экзогенных канцерогенных факторов (радиационный фон, вирусы, загрязненность корма, воды и воздуха химическими канцерогенами или их предшественниками и пр.), в принципе поддающихся контролю, носит более случайный характер. С этих позиций наблюдающиеся различия в характере действия геропротекторов на развитие спонтанных опухолей у крыс (табл. 1), по-видимому, определяются механизмом их собственно геропротекторного действия.

По этому принципу все они могут быть разделены на две группы. К 1-й группе можно отнести препараты, которые препятствуют случайным повреждениям макромолекул, т.е. средства, предложенные на основании положений теории "ошибок", которая рассматривает процесс старения как следствие суммации стохастических повреждений.

**Таблица 1.** Влияние геропротекторов на развитие новообразований у лабораторных грызунов.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тип замедления старения** | **Геропротектор** | **Влияние на развитие новообразований** |
| Латентный период опухолей | Частота опухолей |
| I | 2-меркаптоэтиламин | Увеличивается | Не изменяется |
| 2-этил-6-метил-3-оксипиридин | " | " |
| Прокаин (геровитал) | Не изменяется | " |
| Депренил | Не изменяется | Не изменяется |
| II | Ограничение калорийности питания | Увеличивается | Уменьшается |
| Диета с дефицитом триптофана | Нет данных | " |
| Антидиабетические бигуаниды | Увеличивается | " |
| Леводопа | Не изменяется | " |
| Дифенин | " | " |
| Янтарная кислота | " | " |
| Тималин | Увеличивается | " |
| Эпиталамин, эпиталон | " | " |
| III | Селен | Нет данных | Увеличивается |
| ЭДТА | " | " |
| Окись трития | Нет данных | " |
| Токоферол (витамин Е) | Увеличивается | Увеличивается |
| Мелатонин | " | " |

Вторую группу составят препараты или воздействия, замедляющие процесс реализации генетической программы старения и формирования возрастной патологии. Наиболее типичными представителями средств 1-й группы являются антиоксиданты. Их геропротекторный и противоопухолевый эффект во многом зависит от возраста, в котором их начинают применять, и находятся в обратной зависимости от дозы повреждающего агента. Предполагается, что антиоксиданты не замедляют собственно процесс старения, а угнетают некоторые факторы внешней среды, снижающие выживаемость контрольных животных (например, уменьшая количество свободных радикалов в корме). Тормозящее развитие новообразований действие антиоксидантов более отчетливо проявляется при воздействии канцерогенных агентов, например, химических канцерогенов.

Вторую группу геропротекторов представляют антидиабетические бигуаниды фенформин и буформин, пептидные препарат эпифиза, а также ограниченная по калорийности диета. Эти воздействия, оказывая нормализующее влияние на гормонально-метаболические и иммунологические изменения в организме, угнетают развитие опухолей. Важно отметить, что эти воздействия оказывают также отчетливый ингибирующий эффект на канцерогенез, индуцируемый рядом химических канцерогенов и ионизирующей радиацией. Конечно, разделение геропротекторов на эти две группы довольно условно. Так, было показано, что некоторые антиоксиданты способны усиливать иммунный ответ у старых мышей. В то же время, фенформин, снижая окисление жирных кислот, возможно, обладает свойствами антиоксиданта.

Сопоставление данных о типе замедления старения и характере влияния геропротекторов на канцерогенез позволило нам предположить, что показатель частоты опухолей в определенном возрасте есть функция скорости старения. Учитывая, что зависимость между смертностью и возрастом носит экспоненциальный характер, а также то обстоятельство, что аналогичная зависимость показана между частотой опухолей и возрастом, мы рассчитали величину корреляции между параметрами, характеризующими скорость старения и возникновения опухолей у животных. Была обнаружена высокая степень корреляции между скоростью старения популяции и частотой новообразований, тогда как положительной корреляции между частотой спонтанных опухолей и средней продолжительностью жизни обнаружено не было. Полученные результаты позволили прийти к выводу о существовании прямой зависимости частоты и скорости возникновения опухолей от скорости старения популяции, безотносительно к тому, подвергались ли члены популяции воздействию геропротекторов или нет.

Учитывая указанную выше зависимость между частотой опухолей и скоростью старения, а также данные о том, что факторы внешней среды, способствующие возникновению опухолей (избыточное питание и освещение, химические канцерогены, ионизирующая радиация и другие), могут вызывать преждевременное старение, можно предполагать, что скорость старения в этих случаях есть функция дозы канцерогенного воздействия.

Представленные данные позволяют, на наш взгляд, высказать гипотезу о причине наблюдаемого в нашем веке увеличения заболеваемости. Было замечено, что кривая выживаемости для человеческой популяции приобретает все более прямоугольный характер. Это обусловлено, прежде всего, уменьшением детской смертности и смертности в молодом возрасте от туберкулеза, инфекций и некоторых других заболеваний, что привело к значительному увеличению средней продолжительности жизни людей. Однако показатель максимальной продолжительности жизни человека остается неизменным в течение многих столетий. Таким образом, наблюдаемый у человека тип изменения кривой выживаемости соответствует III типу замедления старения. В эксперименте и эпидемиологических наблюдениях это соответствует увеличению к старости частоты рака. Другими словами, за увеличение продолжительности жизни, достигаемое снижением детской и юношеской смертности, человечество "расплачивается" в старости увеличением вероятности развития опухолей и некоторых других болезней цивилизации, например, атеросклероза и сахарного диабета. Рассматривая указанные закономерности с точки зрения представлений многостадийной модели канцерогенеза, мы пришли к выводу, что геропротекторы того или иного типа могут замедлять или увеличивать скорость перехода клетки, экспонированной к канцерогену, из одного состояния в другое. Из этого вывода следует, что эффективность геропротекторов как средств, предупреждающих развитие новообразований, будет снижаться по мере увеличения возраста, в котором было начато их применение. Такому выводу соответствуют результаты ряда экспериментов. Напротив, при синдромах преждевременного старения у человека или применении в эксперименте средств, ускоряющих скорость его, наблюдается увеличение частоты развития новообразований. Важно подчеркнуть, что геропротекторы, замедляющие старение по II типу, оказывают свое действие, прежде всего, влияя на основные регуляторные системы организма - нервную, эндокринную и иммунную, тем самым, замедляя возрастные изменения в микроокружении клеток, подвергающихся случайным или индуцированным канцерогенами агентами повреждениям.

**Список литературы**

1. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // Российский физиол. ж. им. И.М.Сеченова.- 1998.

2. Анисимов В.Н., Соловьев М.В. Эволюция концепций в геронтологии.- СПб.: Эскулап, 1999.

3. Болдырев А.А. "Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине".- М.: Изд-во МГУ, 1998.

4. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества, 2-е изд.-М.: Наука, 1980.

5. Бурчинский С.Г., Дупленко Ю.К. Анализ современного состояния и перспектив развития геронтологических исследований (по результатам международой экспертизы) // Пробл. старения и долголетия.- 1994.

6. Ванюшин Б.Ф., Бердышев Г.Д. Молекулярно-генетические механизмы старения.- М.: Наука, 1977.

7. Газиев А.И., Ушакова Т.Е., Подлуцкий А.Я. и др. Диетические антиоксиданты увеличивают продолжительность жизни мышей, снижают частоту мутаций и увеличивают экспрессию защитных генов // Успехи геронтологии.- 1997.

8. Гусев В.А., Панченко Л.Ф. Современные концепции свободнорадикальной теории старения // Нейрохимия.- 1997.

9. Дильман В. М. Четыре модели медицины.- М.: Медицина, 1987.

10. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 1998 г.: Жизнь в 21-м столетии - что нас ожидает (Доклад Генерального директора ВОЗ).- Женева: ВОЗ, 1998.

11. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Старение: Механизмы и пути преодоления. М.: Биоинформсервис, 1997.

12. Дубина Т.Л., Разумович А.Н. Введение в экспериментальную геронтологию.- Минск: Наука и техника, 1975.

13. Западнюк В.И. Гериатрическая фармакология.- Киев: Здоров'я, 1977.

14. Малюгина ЛЛ. Адпатогены и метастазирование опухолей // В кн.: Неспецифическая лекарственная профилактика и терапия рака / Под ред А.И.Сереброва, И.Ф.Греха.- Л.: Медицина, 1966.

15. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения).- СПб: Наука, 1996.

16. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы в профилактике и лечении возрастной патологии // Успехи геронтологии.- 1997.

17. Обухова Л.К. Химические геропротекторы и проблема увеличения продолжительности жизни // Успехи химии.- 1975

18. Обухова Л.К., Эмануэль Н.М. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов // Успехи химии. -1983.

19. Романенко В.И. Мелатонин как возможный эндогенный лейкозогенный (бластомогенный) агент // Гематол. трaнсфузиол.- 1983.

20. Cтуков А.Н. Элеутерококк и спонтанные лейкозы у мышей // Вопр. онкол.- 1965.

21. Терапевтическое применение янтарной кислоты / Под ред. М.Н.Кондрашовой. - Пущино: АН СССР.- 1976.

22. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Экспериментальные пути продления жизни.- Л.: Наука, 1988.