

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
Отделение биологических наук
Отделение химии и наук о материалах
РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Международный симпозиум
«РАДИАЦИОННОЕ СТАРЕНИЕ.
МЕХАНИЗМЫ ЕСТЕСТВЕННОГО
И ИНДУЦИРОВАННОГО СТАРЕНИЯ»

Москва, 22-23 мая 2009 года

ПРОГРАММА
ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Москва
2009

ББК 28.903
М 43

Организаторы симпозиума:

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
Научный совет по радиобиологии
Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля
Институт теоретической и экспериментальной биофизики

М43 Международный симпозиум «Радиационное старение. Механизмы естественного и индуцированного старения».
Москва, 22-23 мая 2009 года. Программа. Тезисы докладов. – М.: РУДН. – 50 с.

В сборнике представлены тезисы докладов ведущих специалистов в области геронтологии на симпозиуме «Радиационное старение. Механизмы естественного и индуцированного старения».

В программу включены современные проблемы фундаментальной геронтологии, основные дефиниции, гипотезы и теории, представляющие причины и механизмы естественного и индуцированного старения, в том числе – радиационного старения и гормезиса.

Тезисы публикуются в авторской редакции.

© Коллектив авторов, 2009

© Российский университет дружбы народов, Издательство, 2009

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Бурлакова Е.Б. - председатель

д.б.н., проф., зам.директора ИБХФ РАН,
председатель Научного совета РАН по радиобиологии

Анисимов В.Н. - со-председатель,

д.м.н., НИИ Онкологии им.Н.Н.Петрова,
председатель Геронтологического общества РАН

Клименко Л.Л., д.б.н., ИХФ РАН

Кременцова А.В., к.ф.-м.н., ИБХФ РАН

Мамаев В.Б., к.б.н., ИБХФ РАН

Москалев А.А., д.б.н., ИБ КомиНЦ УрО РАН

Обухова Л.К., д.б.н., ИБХФ РАН

Оловников А.М., к.б.н., ИБХФ РАН

Халявкин А.В., к.б.н., ИБХФ РАН

Найдич В.И. - отв.секретарь,

к.х.н., ученый секретарь Научного совета РАН
по радиобиологии

АДРЕС ПРОВЕДЕНИЯ СИМПОЗИУМА:

Институт биохимической физики им.Н.М.Эмануэля РАН

Москва, ул.Косыгина, 4, корп.11, 5 этаж, конференц-зал

Проезд: метро «Ленинский проспект»

тролл. 7, остановка «Улица академика Зелинского»

ПРОГРАММА СИМПОЗИУМА

22 мая 2009 г., пятница

10.00 Открытие симпозиума

Вступительное слово: Е.Б.Бурлакова, В.Н.Анисимов, А.И.Газиев

ОБЩИЕ ТЕОРИИ, ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ.

10.30 -14.00 Заседание 1.

Председатели: Е.Б.Бурлакова, А.Н.Хохлов

Продолжительность каждого доклада – 20 мин., вопросы – 10 мин.

1. Хохлов Александр Николаевич

От Карреля к Хейфлику и обратно, или чему нас научили 100 лет цитогеронтологических исследований

2. Мамаев Валерий Борисович

Особенности изучения старения: измерение старения, модели механизмов старения, стратегия замедления старения на примере применения антиоксидантов-геропротекторов

3. Михельсон Виктор Михайлович

О соотношении окислительной и теломерной теорий старения

Перерыв – кофе (15 мин.)

4. Бурлакова Елена Борисовна

Маркеры окислительного стресса. Особенности их изменения при старении.

5. Анисимов Владимир Николаевич

Канцерогенное старение

6. Божков Анатолий Иванович

Естественное и индуцированное старение. Существует ли точка бифуркации?

7. Животовский Борис Давидович

DNA damage induces various modes of cell death

14.00 – 15.00 Обед

15.00 – 19.00 Заседание 2.

Председатели: В.Н.Анисимов, А.И.Божков

8. Халявкин Александр Викторович

Неканоническая роль внешних факторов в возникновении старения».

9.Новосельцев Василий Николаевич

Теория оксидативных повреждений и математическое моделирование жизненного цикла

10.Кольтовер Виталий Кимович

Надежность электрон-транспортных мембран и роль анион-радикалов кислорода в старении: стохастические модуляции генетической программы.

Перерыв – кофе (15 мин.)

11.Деев Анатолий Иванович

Естественное и индуцированное старение кожи человека

12.Кременцова Анна Владимировна

Закономерности динамики распределения продолжительности жизни при различных воздействиях

13.Пасюкова Елена Генриховна

Нервная система и генетический контроль продолжительности жизни

Дискуссия

23 мая 2009 г., суббота.

ПРОБЛЕМЫ РАДИАЦИОННОГО СТАРЕНИЯ.

10.00 – 14.00 Заседание 1.

Председатели: И.Е.Воробцова, А.И.Газиев

Продолжительность каждого доклада – 20 мин., вопросы – 10 мин.

1.Обухова Людмила Константиновна

Радиационное старение дрозофилы: след в поколениях.

2.Газиев Ажуб Ибрагимович

Изменение активности систем репарации ДНК с возрастом.

3.Москалев Алексей Александрович

Молекулярно-генетические механизмы влияния малых доз ионизирующей радиации на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*

Перерыв – кофе (15 мин.)

4.Воробцова Ирина Евгеньевна

Возрастная динамика частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека при естественном и лучевом старении.

5.Муранов Константин Олегович
Радиационное старение хрусталика?

6.Михальский Анатолий Иванович
Роль неоднородности в индивидуальной радиочувствительности при изучении радиационного старения

14.00 – 15.00 Обед

15.00 – 18.00 Заседание 2
Председатели: Л.К.Обухова, А.А.Москалев

7.Вайсерман Александр Михайлович
Гормезис и его возможная роль при экспериментальном продлении жизни

8.Оловников Алексей Матвеевич
Радиационное старение: как хранится память об облучении?

9.Соловьева Анна Спартаковна
Модель радиационно-ускоренного старения и ее специфические особенности

Перерыв – кофе (15 мин.)

10.Клименко Людмила Леонидовна
Физиологическое и ускоренное радиационное старение системы функциональной межполушарной асимметрии

11.Тельнов Виталий Иванович.
Оценка инволюционных процессов работников атомной промышленности

12. Гороховская Галина Николаевна
Витаминно-минеральные комплексы и качество жизни людей старшей возрастной группы

Дискуссия

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

КАНЦЕРОГЕННОЕ СТАРЕНИЕ

Анисимов В.Н.

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ,
г. Санкт-Петербург. E-mail: anisimov2000@mail.ru; aging@mail.ru

Потенциальная способность канцерогенных и мутагенных факторов ускорять старение обсуждается давно (Ларионов, 1938; Дильман, 1980; Александров, 1982; Анисимов, 1987, 1998, 2008). В наших исследованиях и работах других авторов были получены данные, свидетельствующие о том, что при воздействии химических канцерогенных агентов разных классов (полициклических ароматических углеводородов, нитрозосоединений, ароматических аминов), мутагенов, ионизирующей радиации, электро-магнитных полей (ЭМП) сверхнизкой частоты (50 Гц), круглосуточного освещения, курения табака, в основных гомеостатических системах организма (нервной, эндокринной, иммунной и системе энергетического гомеостаза) преждевременно развиваются гормонально-метаболические сдвиги, аналогичные возникающим при физиологическом старении. Эти сдвиги создают благоприятные условия для реализации стадий промоции и прогрессии канцерогенеза. Использование генетически модифицированных животных (мутантных, трансгенных или “knockout”) открывает новые возможности для анализа роли отдельных генов во взаимоотношениях между процессами естественного и ускоренного под влиянием факторов окружающей среды старения. У генетически модифицированных мышей с фенотипическими признаками ускоренного старения, как правило, наблюдается увеличение частоты развития новообразований, тогда как у животных с замедленным старением отмечается увеличение латентного периода развития опухолей и/или уменьшение частоты их возникновения. Применение геропротекторов в условиях повышенного риска ускоренного старения, вызванного как воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды (канцерогены, мутагены, особенности диеты), так и генетически обусловленного, может оказаться эффективным средством первичной профилактики рака.

ЕСТЕСТВЕННОЕ И ИНДУЦИРОВАННОЕ СТАРЕНИЕ. СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ТОЧКА БИФУРКАЦИИ?

Божков А.И., Климова Е.М., Длубовская В.Л., Мензянова Н.Г., Мешайкина Н.И.

НИИ биологии Харьковского национального университета им. В.Н.Каразина,
г.Харьков, Украина. E-mail:bozhkov@univer.kharkov.ua

В последнее время довольно часто используется понятие «успешное старение», которое может рассматриваться как прототип естественного старения. Такой подход не решает вопроса о наличии границ между естественным и индуцированным старением. Вместе с тем, это чрезвычайно сложный и принципиальный для геронтологии вопрос. Его решение позволит доказать или опровергнуть наличие программы старения, наметить подходы борьбы с ускоренным старением и, возможно, обеспечить «успешное старение».

При рассмотрении этого вопроса мы исходили из того, что старение - это неспецифический интегральный процесс, который реализуется как следствие накопления эпигенетической памяти в результате непрерывного процесса адаптации к эндо- и экзогенным факторам, что неизбежно ведет к смене стратегий дальнейшей адаптации и формированию «порочных кругов» метаболизма. Если это так, то необходимо: 1 – определить возможные механизмы формирования эпигенетической памяти и закономерности ее проявления; 2 – механизмы формирования необратимых или обратимых «порочных кругов» метаболизма, или другими словами, решить вопрос обратимости возрастзависимых изменений.

Исследование эпигенетической памяти проводили на разработанной нами модели формирования импринтинга к высоким концентрациям ионов меди. Оказалось, что в клетках интактной печени крыс присутствуют белки, их количество достаточно велико и составляет до 15-20 % от всех термостабильных белков цитозоля, способные специфически связывать ионы меди. Эти белки имеют ММ 10-14 кДа и способны связывать до 15 мкг ионов Cu^{2+} на 1мг белка в системе *in vivo*, т.е. в десятки раз больше по сравнению с фоновым уровнем. О специфичности связывания ионов меди этими белками свидетельствует следующее:

- содержание ионов меди в них может варьировать в десятки раз;
- оно сопровождается конформационными изменениями этих белков;
- связывание ионов меди этими белками имело насыщающий характер;

- для этих белков характерен эффект импринтинга, который проявляется спустя 1 месяц после последнего введения меди, что указывает на постоянное фоновое присутствие этих белков в клетках печени.

Так как в течение месяца после введения сернокислой меди происходило полное восстановление базового уровня распределения ионов меди в клетках печени, можно утверждать, что формирование импринтинга обеспечивается эпигенетическими механизмами. Способность медь-связывающих белков печени старых животных даже превосходила молодых.

При рассмотрении вопроса формирования альтернативных путей метаболизма исследовали липидный обмен в регенерирующей печени животных, находящихся на стандартном рационе и на калорийно ограниченной диете (КОД). Было обнаружено, что интенсивность синтеза ДНК в клетках печени через 24 ч после частичной гепатэктомии была одинакова у этих групп животных. Обнаружено, что длительная калорийная рестрикция сопровождалась формированием специфических эпигенотипов, которые характеризовались перестройками адипогенного сигналинга, ингибированием развития возрастной гиперхолестеринемии, снижением возрастных изменений функциональной активности митохондрий, уменьшением чувствительности мембран к ПОЛ и снижением активности окислительной модификации белков. Можно утверждать, что при КОД формируются КОД-зависимые эпигенотипы, сопровождающиеся изменением многих молекулярных подсистем.

Пролиферация клеток печени, индуцированная частичной гепатэктомией, сопровождалась многократным увеличением липидных ассоциатов. Формирование пула липидных ассоциатов у животных на КОД и животных на стандартном рационе обеспечивалось за счет реализации двух альтернативных вариантов формирования липидных ассоциатов в клетках печени. В случае КОД он обеспечивался за счет транспорта липидов в печени, в случае контрольных животных за счет синтеза липидов *de novo*.

Формирование эпигенетической памяти, возможность использования альтернативных метаболических путей для поддержания гомеостаза, обратимость части этих изменений затрудняет определение границ естественного и индуцированного старения.

МАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА. ОСОБЕННОСТИ ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ СТАРЕНИИ.

Бурлакова Е.Б.

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, г.Москва
E-mail: radbio@sky.chph.ras.ru

В настоящее время в литературе развернулась дискуссия о роли интенсификации свободнорадикальных реакций в процессе естественного старения, хотя мнение о том, что этот процесс важен для его ускорения, не вызывает сомнений. Я хотела бы остановиться на возможных ошибках при обсуждении данного вопроса. Дело заключается в выборе критериев для оценки интенсификации процессов свободнорадикальной природы.

Начнем с того, что большинство авторов рассматривают закономерности свободнорадикального окисления, где субстратом в большинстве случаев выступают липиды клеточных мембран, в то время как следует либо оценивать общий объем свободнорадикальных реакций, который находит свое отражение и в изменениях ДНК, белков, углеводов, или изучать целую цепочку изменений и корреляций между ними. Кроме того, следует иметь в виду, что в организме существует физико-химическая система регуляции окислительных свободнорадикальных реакций, основанная на связи между скоростью окисления липидов, изменением их состава и структуры. Было обнаружено, что при разнообразных патологических состояниях происходят нарушения в этой системе связей между параметрами, которые различны при разных патологических нарушениях. Поэтому для оценки важности в этой системе надо проследить изменения во всей системе регуляции, а не только по одному из многих биохимических параметров.

Мы обнаружили, что во многих случаях изменение скорости свободнорадикальных реакций или их увеличение или уменьшение влияли соответственно на продолжительность жизни отдельных животных. В то же время сравнительное изучение естественного и индуцированного радиацией старения обнаружило разную зависимость продолжительности жизни опытных животных от вводимых с пищей антиоксидантов – коэнзима Q и каротина (Обухова, Соловьева). В случае действия радиации антиоксиданты увеличивали среднюю продолжительность жизни, а в опытах без облучения - сокращали ее.

Однако мы исходим из определения старения, данного Хайфликом – увеличение с возрастом вероятности погибнуть от любого повреждающего фактора. Этот критерий не применялся ни в случае старения, индуцированного с помощью радиации, ни в контроле без нее. Таким образом, без этих основополагающих экспериментов нельзя сделать вывод о роли свободнорадикальной гипотезы в объяснении механизмов старения. Поэтому мы основное внимание уделили поиску биомаркеров окислительного стресса. Результаты этих исследований будут представлены в докладе.

ГОРМЕЗИС И ЕГО ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПРОДЛЕНИИ ЖИЗНИ

Вайсерман А.М.

ГУ «Институт геронтологии», ул. Вышгородская, 67, г.Киев, 04114, Украина.

E-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

Возможность продления жизни в эксперименте была продемонстрирована для многих геропротекторов. Однако увеличение продолжительности жизни (ПЖ) как таковое вряд ли может являться эффективным критерием истинного геропротекторного («anti-aging») действия изучаемых субстанций. Известно, что продление жизни было неоднократно выявлено при использовании препаратов, относить которые к геропротекторам нет никаких оснований: ДДТ, радиоактивной пыли и т.д. Причиной подобных эффектов принято считать гормезис: позитивное влияние малых доз определенных субстанций или воздействий, которые в больших дозах имеют негативное влияние на организм. Гормезис по ПЖ неоднократно был продемонстрирован при использовании «мягких» стрессов (облучения, холодового и теплового шока, гипергравитации и т.д.), а также при применении различных химических субстанций (антибиотиков, гербицидов, пестицидов, тяжелых металлов и углеводов). Обычно предполагается, что способность геропротекторов продлевать жизнь связана с их специфическим действием на механизмы, определяющие темп старения. Альтернативным объяснением подобных эффектов может быть индукция у стрессированных организмов горметического адаптивного ответа.

Попытка разработки критериев, позволяющих провести различие между

действием гормезисных субстанций и «истинных» геропротекторов, была предпринята еще в середине прошлого века известным геронтологом Г.Сэйчером (G. Sacher). По его мнению, продление жизни при помощи «истинных» геропротекторных воздействий (“proger action”), имеет четкие отличия от подобных эффектов при гормезисе, которые проявляются в форме кривых выживаемости и в их гомпертцовой аппроксимации. Так, по мнению Сэйчера, облучение в малых дозах приводит к снижению уязвимости (параметр «intercept» в уравнении Гомпертца), в то время как применение «истинных» геропротекторов - к уменьшению параметра «slope» (темпа старения). Однако за последующие годы было накоплено большое количество свидетельств того, что постулируемого Сэйчером различия формы кривых выживаемости при «истинном» геропротекторном действии и гормезисе на самом деле не существует: и те, и другие на темп старения не влияют. Сэйчер также утверждал, что гормезис может быть выявлен только у ослабленных или больных животных либо в популяциях, содержащихся в неоптимальных условиях. Другими словами, при помощи гормезиса невозможно увеличивать максимальную ПЖ, а можно только давать экспериментальным животным возможность достигать потенциала своего долголетия, не выходя за его пределы. Но, как показали работы последних лет, и наиболее известные геропротекторы, например, антиоксиданты, увеличивают среднюю ПЖ, а на максимальную практически не влияют. Сэйчер также постулировал, что гормезис может быть зарегистрирован только в экспериментах с короткоживущим контролем. Однако, как показали позднейшие исследования, и возможность эффективной геропротекторной коррекции зависит от жизнеспособности контрольных популяций. Для многих потенциальных геропротекторов была выявлена типичная для гормезисных субстанций U-образная форма кривой «доза-эффект» (от ухудшения здоровья при недостаточном уровне, оптимального функционирования при потреблении в умеренных количествах и до токсических эффектов при избыточном потреблении). Принимая во внимание результаты подобных исследований, можно предположить, что действие геропротекторов может быть неспецифическим и объясняться горметическими эффектами, когда эти препараты применяют в дозах, находящихся в зоне гормезисного ответа для данных субстанций.

Согласно полученным до настоящего времени в сфере геронтологических

исследований данным, старение является скорее не следствием накопления повреждений на уровне определенных молекул, клеток или тканей организма, а возникает вследствие нарушения с возрастом интегративных механизмов жизнеподдержания. Горметический ответ также, как предполагается, реализуется за счет индукции определенных интегративных механизмов. Увеличение при гормезисе, индуцированном мягкими стрессами различной природы, собственных гомеостатических возможностей организма, по всей видимости, может позволить противодействовать более сильным стрессам (включая и такой «супер-стресс», как старение). Если это действительно так, использование горметического ответа и изучение его механизмов в геронтологических исследованиях может быть продуктивным при разработке эффективных средств продления жизни.

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ЛИМФОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ И ЛУЧЕВОМ СТАРЕНИИ.

Воробиова И.Е., Любимова Н. и Семёнов А.В.

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»,
г.Санкт-Петербург. E-mail: radgen@sertolovo.ru

Старение можно определить как увеличение с возрастом вероятности возникновения различных дегенеративных болезней и смерти. Скорость этого процесса обусловлена индивидуальной генетической программой и совокупностью действующих на организм в течение жизни экзогенных и эндогенных факторов. Было предпринято множество исследований по выявлению биомаркеров, играющих ключевую роль в процессе старения. Согласно мутационной теории старения таковыми являются генетические нарушения в клетках. Их накопление выше определённого предела запускает механизмы, приводящие на клеточном уровне к структурным и функциональным изменениям, нестабильности генома, «суходу» из-под системного контроля, бласттрансформации, гибели; на тканевом уровне – к дегенеративно-дистрофическим изменениям (фиброз, склероз) и к очаговой гиперплазии (опухоли); на организменном – к сокращению продолжительности жизни. Доказательствами мутационной гипотезы старения являются: существование наследственных синдромов преждевременного старения, ускорение процесса при

действии мутагенных факторов (в частности ионизирующей радиации), сходство в характере морфологических и функциональных нарушений на всех уровнях интеграции у организмов, испытавших лучевое воздействие, и у их потомства, получившего повреждение ДНК через облучённые половые клетки родителей.

Влияние ионизирующих излучений в сравнительно больших дозах на процесс старения было изучено достаточно полно в радиобиологии 60-80-х годов, тогда же появился термин «лучевое старение». Возникшая после различных радиационных аварий, испытаний ядерного оружия глобальная «ситуация малых доз» радиации стимулировала исследования последствий низкодозового облучения на этот процесс. Поскольку наиболее критичными для организма являются повреждения генетических структур, представляется важным в аспекте радиационной геронтологии изучение их возрастной динамики при низкодозовом облучении человека в сравнении с таковой при естественном старении.

Среди различных индуцированных радиацией генетических повреждений, потенциально опасных для здоровья человека, одними из наиболее важных считаются структурные повреждения хромосом. По современным представлениям их частота коррелирует с риском возникновения опухолей и других соматических патологий.

На культивируемых человеческих лимфоцитах мы изучили возрастную динамику стабильных хромосомных аберраций (ХА), выявляемых FISH методом, нестабильных ХА, а также хромосомной радиочувствительности *in vitro*. Исследование проведено на 165 контрольных донорах в возрасте от 1 до 94 лет и 342 – экспонированных (от 2 до 76 лет), то есть лицах, подвергшихся низкодозовому облучению в результате нештатных радиационных ситуаций. Показано, что частота транслокаций в контрольной выборке увеличивается с возрастом. В экспонированной выборке этот процесс ускорен, и лица одинакового с контролем календарного возраста в биологическом отношении оказываются старше. В контроле уровень нестабильных ХА до 40 лет не меняется, после 40 лет – имеет тенденцию к нарастанию, в облучённой группе – линейно увеличивается с возрастом, однако, медленнее, чем уровень стабильных ХА. Чувствительность хромосом лимфоцитов к тестирующему облучению *in vitro* в дозе 1,5 Гр γ -излучения ^{137}Cs положительно коррелирует с возрастом в контрольной группе и отрицательно – в экспонированной. Низкодозовое облучение меняет характер возрастной зависимости хромосомной

радиочувствительности (стабильности генома) за счёт разнонаправленного ответа лимфоцитов детей и взрослых на облучение *in vitro*: лимфоциты экспонированных детей более чувствительны к облучению *in vitro* по сравнению с детьми контрольной группы, лимфоциты экспонированных взрослых – более устойчивы по сравнению с соответствующими контрольными донорами. Полученные результаты свидетельствуют о том, что уровень стабильных ХА может служить показателем биологического (не календарного) возраста человека. При реконструкции поглощённых доз по частоте стабильных ХА необходимо учитывать возрастной уровень этих аберраций у экспонированных лиц.

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ СИСТЕМ РЕПАРАЦИИ ДНК С ВОЗРАСТОМ

Газиев А.И.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
г. Пушкино, Московская обл., Россия. E.mail: aigaziev@gmail.com

В настоящее время не вызывает сомнений, что старение, прогероидные синдромы, развитие различных патологий связаны с повреждением ДНК и неэффективностью систем репарации. Хорошо установлено, что в ДНК клеток человека постоянно возникают повреждения под воздействием эндогенных и экзогенных факторов. Так, за одну минуту в ДНК одной клетки человека «спонтанно» возникают около 100 повреждений, включая АП-сайты, одностранные разрывы, окисленные и алкилированные основания, двустранные разрывы (ДР), межмолекулярные ковалентные сшивки (МКС). К эндогенным факторам, повреждающим ДНК, относятся активные формы кислорода (АФК), температура тела, алкиляторы типа S-аденозилметионина, бетаина, холина и др. Однако, большинство эндогенных повреждений обусловлено воздействием на ДНК АФК. Нарушения в ДНК возникают также в процессе ее репликации. Количество повреждений ДНК значительно увеличивается за счет поступления в организм генотоксинов с продуктами питания, с лекарствами, с табачным дымом, в результате действия ионизирующей радиации (ИР), УФ-света, препаратов терапии опухолей, канцерогенов, мутагенов среды. Так, при действии ИР в дозе 1 Гр за минуту в ДНК клетки возникают еще дополнительно около 4000 различных повреждений. При этом среди них доля ДР и МКС значительно выше, чем при эндогенных повреждениях. В

клетке функционируют разнообразные системы репарации ДНК сбалансированно с уровнем повреждений. При увеличении их количества или при более сложных повреждениях ДНК, системы репарации могут функционировать с ошибками. Следует иметь в виду, что процесс репарации протекает в клеточном ядре высших организмов в составе хроматина. Поэтому, важную роль играют факторы, регулирующие доступ ферментов репарации к повреждениям ДНК в составе хроматина. Такая регуляция происходит путем модификации белков хроматина различными путями. Возникновение МКС может ограничивать репарацию других повреждений ДНК в составе хроматина. Множество данных указывает на то, что в ядерной и митохондриальной ДНК с возрастом накапливаются повреждения, и этим может быть обусловлено увеличение производства АФК и появление дополнительных повреждений. С другой стороны структурно-функциональные нарушения генов, кодирующих белки систем репарации, приводят к снижению их активности. Так установлено, что в клетках пожилых доноров снижена активность белков и ферментов, регулирующих репарацию ДНК: hOgg1, pol δ , pol δ 1, pol ϵ , ERCC1, ERCC1-XPF, ERCC3, PCNA, XPA, XPB, XPD p53, p21, RPA, RFC, XPC/hHR23B, TFIIH, XPG и ERCC1-XPF, DNA-PK, WRN, APE1, ДНК-гликозилазы, PARP-1, ДНК-лигазы и факторы репарации неспаренных оснований. ДР ДНК являются критическими для жизни клетки. Репарация ДР в клетках млекопитающих обеспечивается в основном системой негомологичного соединения концов (НГСК). Эта система НГСК (с ошибками) со старением становится еще более ошибочной. ДР, МКС ДНК в составе хроматина могут долго оставаться не репарированными. Индуцируемые малыми дозами ИР ДР остаются долго не репарированным из-за наличия ограничений доступа ферментов к поврежденному участку ДНК (нет релаксации хроматина) и отсутствия индукции клеточного ответа на действие малых доз ИР. Подтверждением снижения активности репарационных систем со старением организма является появление повышенной частоты мутаций в клетках старых животных, по сравнению с таковыми у молодых, после их облучения ИР или введения им химических мутагенов. После воздействия на клетки крови пожилых доноров ИР и химических агентов выявлена повышенная индукция хромосомных и генных мутаций по сравнению с молодыми. Таким образом, в результате накопления нерепарированных или ошибочно репарированных повреждений ДНК и закрепления мутаций с возрастом организма происходит снижение экспрессии белков,

ферментов репарационных систем. Снижение активности систем репарации ДНК ведет к дальнейшему витку усиления накопления повреждений и повышению частоты мутаций. Такая ситуация приводит к развитию «порочных кругов», которые ведут к ещё большему накоплению повреждений и формированию мутаций, снижению экспрессии генов и последующему ослаблению репарационных систем. Развитие таких «порочных кругов» приводит не только к ослаблению функций систем репарации ДНК, но и к нарушению функций многих генов, клеточных регуляторных систем и процессов, которые, в конечном счете, связаны с развитием различных патологий, включая онкогенез.

ЕСТЕСТВЕННОЕ И ИНДУЦИРОВАННОЕ СТАРЕНИЕ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

Деев А.И.

Российский государственный медицинский университет им.Н.И.Пирогова, г.Москва
E-mail: adeyev@mail.ru

Старение кожи является одним из наиболее отчетливых проявлений хроностарения организма. Кожа как зеркало нашего здоровья является одновременно и наглядным показателем надёжности функционирования систем нашего организма. В параметрах кожи отражаются такие биомаркёры старения как накопление гликотоксина, степень сохранности эластических волокон, состояние коллагена, эффективность кровоснабжения, сохранение сенсорной чувствительности. Благодаря своей открытости измерения маркёров старения могут производиться неинвазивными или малоинвазивными методами. Обширная топография кожной поверхности позволяет оценивать фото- и хроностарение кожи. Сравнительно быстрое обновление клеток кожи позволяет оценивать эффективность средств, замедляющих старение организма. Таким образом, старение кожи представляет собой идеальную модель органа для исследований закономерностей старения в силу доступности кожи для применения неинвазивных методов исследования и достаточно хорошо изученного строения её базовых элементов.

Согласно Академии Дерматологии США (American Academy of Dermatology) морфологическими признаками старения кожи являются: неравномерная пигментация; шероховатость поверхности; мелкие морщины, грубые морщины; снижение упругости и эластичности; появление пятен старения; желтизна;

появление телеангиэктазий. Происходят и значительные физиологические изменения в коже, имеющие свои клинические и субклинические проявления: сухость, уменьшение скорости заживления повреждений, снижение упругости, снижение сенсорной чувствительности, увеличение восприимчивости к теплу и холоду, снижение резервов витамина D ниже оптимума и ряд других.

Хотя стареющую кожу мы легко узнаём по внешнему виду, тем не менее, дерматологи единодушны во мнении, что на тканевом уровне основные изменения архитектуры кожи происходят в дерме и в гораздо меньшей степени в эпидермисе, где этот процесс затрагивает в основном базальный слой. Эпидермис в значительной мере лишь отражает на своей поверхности существенные изменения в дерме. Предполагается, что толщина дермы с возрастом уменьшается в результате нарушения баланса между процессами синтеза и деградации её компонентов. Иначе говоря, с одной стороны, происходит снижение синтеза протеинов внеклеточного матрикса фибробластами, с другой стороны, повышается продукция протеолитических ферментов клетками дермы.

Содержание коллагена, составляющего 70% сухого веса дермы, снижается на 1% ежегодно после 30 лет. Эластин составляет в коже всего 2% от всех белков дермы, но именно он обеспечивает эластические свойства кожи. По мере хроностарения происходит постепенная дезинтеграция эластических волокон, и к 70 годам большинство их оказывается повреждёнными. Именно это повреждение эластических волокон проявляется в растянутой, местами отвислой коже, имеющей мелкие морщины.

Наиболее значимыми факторами индуцированного старения кожи являются воздействие УФ-света и курение сигарет. Комплекс клинических изменений кожи, подверженной УФ-облучению, называют фотостарением. Большинство изменений кожи, ассоциированных в нашем сознании со старением (морщины, пожелтение и истончение кожи, ксероз, лентиго и телеангиэктазии), являются результатом кумулятивного действия УФ-облучения и, если хроностарение определяется возрастом индивида, то фотостарение зависит от дозы инсоляции и кожной пигментации.

Рассмотрено использование различных оптических методов оценки состояния кожи человека: регистрация собственной флуоресценции кожи, исследование микрорельефа кожи компьютерными методами анализа изображений.

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И УСКОРЕННОЕ РАДИАЦИОННОЕ
СТАРЕНИЕ. СИСТЕМЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ**

*Клименко Л.Л**, *Деев А.И***, *Обухова Л.К****, *Протасова О.В**, *Фокин В.Ф.*****

*Институт химической физики им. Н.Н.Семенова РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4; ** Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117437, Москва, ул. Островитянова, 1; ***Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4; ****ГУ Научный центр неврологии РАМН, 107120, Москва, пер. Обуха, 5

Исследовали нейрофизиологические, биохимические и энергетические паттерны системы функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) экспериментальных животных при нормальном и ускоренном радиационном старении.

Животные. Крысы-самцы линии Вистар в возрасте от 1 до 34 мес. (n=250) и мыши-самки линии СВА в возрасте от 2-х до 26 мес. (n=150).

Методы. Тип ФМА определяли по побегам в Т-образном лабиринте (моторная асимметрия) и по межполушарному распределению уровня постоянного потенциала (УПП) головного мозга (нейрофизиологическая асимметрия). Известно, что УПП является также показателем церебрального энергетического метаболизма. УПП измеряли с помощью электрометрического усилителя и неполяризуемых хлорсеребряных электродов. В полушариях головного мозга определяли концентрацию гидроперекисей (ГП) и Шиффовых оснований фосфолипидов (ШО). Концентрацию липофусцина (ЛФ) в гомогенатах коры больших полушарий головного мозга определяли методом синхронного сканирования люминесценции. Для измерения температуры моторной зоны коры больших полушарий использовали константан-манганиновые термодары, соединенные с компьютерно-измерительной системой «Аксамит». Для создания модели ускоренного радиационного старения мышей подвергали рентгеновскому облучению головы дозой 7 Гр, использовали рентгеновскую установку РУТ-200-20-3 мощностью 2,5 Гр/мин.

Показано, что в процессе онтогенеза динамика УПП, ГП, ШО и ЛФ представлена сходными М-образными кривыми, экстремумы которых синхронизированы между собой. В течение всего периода онтогенеза сохраняются межполушарные градиенты исследованных показателей, включая ЛФ, что ассоциируется с представлением о различии в скорости старения полушарий. При одновременной регистрации УПП и

температуры моторной области коры больших полушарий показано, что оба показателя церебрального энергообмена в процессе старения также претерпевают синхронные многофазные изменения. Во всех возрастных периодах сохраняются межполушарные различия УПП и температуры, что ассоциируется с представлением о различной интенсивности энергообменных процессов в полушариях. С помощью формулы (1) расчета теплопродукции (количества энергии), обеспечиваемой метаболизмом, в условной единице коры головного мозга (площадью 1мм^2), согласно которой увеличение температуры коры в результате изменения метаболической активности или локального кровотока в элементарном объеме коры на $0,1^{\circ}$ соответствует теплопродукции величиной 10^{-4} Вт или $(0,239 \times 10^{-4})$ калорий

$$0,239 \times 10^{-4} \text{ Кал} \times \Delta T^{\circ} / 0,1^{\circ} \quad (1),$$

была определена энергетическая цена поддержания межполушарной асимметрии, изменяющаяся на протяжении всей жизни. Температурная асимметрия, как и ее энергетический эквивалент, может служить объяснением показанной ранее различной скорости старения полушарий.

При ускоренном радиационном старении происходит инверсия моторной асимметрии мышей, выражающаяся в полевении популяции: в экспериментальной группе животных-левшей в 1,5 раза больше, чем в контрольной. Более чувствительным к радиационному воздействию оказалось левое, доминантное полушарие, в результате чего произошла инверсия полушарного доминирования. При ускоренном старении происходит снижение УПП и уменьшение концентрации ЛФ в полушариях, а межполушарная разность УПП, как и концентрационная – ЛФ при ускорении старения также претерпевает инверсию, что приводит впоследствии к полевению популяции экспериментальных животных. Таким образом, причина инверсии моторной асимметрии лежит в пострадиационном изменении энергетического метаболизма мозга.

Итак, нейрофизиологические, биохимические и энергетические показатели ФМА в процессе онтогенеза претерпевают многофазную динамику, которую можно описать М-образными кривыми, экстремумы которых синхронизированы. При ускоренном радиационном старении структура ФМА сохраняется, однако доминантное полушарие оказывается более чувствительным к радиационному воздействию, что приводит к нейрофизиологической, биохимической, энергетической, а затем и к поведенческой инверсии ФМА.

**НАДЕЖНОСТЬ ЭЛЕКТРОН-ТРАНСПОРТНЫХ МЕМБРАН И РОЛЬ
АНИОН-РАДИКАЛОВ КИСЛОРОДА В СТАРЕНИИ:
СТОХАСТИЧЕСКИЕ МОДУЛЯЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ**

Кольтовер В.К.

Институт проблем химической физики РАН, г.Черноголовка, Московская обл.,
E-mail: koltover@icp.ac.ru

Биологические системы состоят из функциональных элементов – биополимерных нанореакторов. Синтез и сборка биоконструкций осуществляются по информационному плану в соответствии со специальными генетическими программами с целью выполнения заданных функций. Свойство объекта выполнять свою функцию в течение заданного времени в заданных условиях называется надежностью. Исследования надежности биологических систем начались в 70-х годах прошлого века в СССР по инициативе Д.М. Гродзинского и его учеников (всесоюзные конференции «Системы надежности клетки», Киев, июнь 1975; «Надежность клеток и тканей», Канев, май, 1977) [1].

Основной метод создания высоконадежной системы, будь то техника или биология, это своевременная профилактика отказов функциональных элементов: замена их до того, как наступает износ. В биологических системах происходит непрерывное обновление (турновер) бионанореакторов, в том числе митохондрий, под контролем управляющих элементов гипоталамо-гипофизарной системы. Турновер замедляется с возрастом как следствие запрограммированного снижения надежности работы управляющих элементов, что ведет к накоплению в клетках и тканях свободнорадикальных отходов и прочего метаболического «мусора», в том числе, изношенных функциональных элементов.

Соответственно, первый постулат нашей концепции формулируется следующим образом: надежность всех бионанореакторов на всех уровнях организации лимитирована генетической программой, вследствие чего нормальная работа их чередуется со случайными сбоями (отказами). Второй постулат: системная надежность обеспечивается путем своевременных профилактических замен функциональных элементов при параметрических ограничениях генетической природы. Третий постулат: существует конечное число критических структур (КС) – генетических элементов высшего уровня иерархии, функция которых – управление

процессами обновления. Программа умирания включается, когда в одной из критических структур возрастные изменения достигают генетически заданного порога. Таким образом, старение организма – стохастический результат генетически запрограммированного ограничения системной надежности.

Даже в простейшей математической форме эта концепция объясняет оба основных закона количественной геронтологии – экспоненциальный рост интенсивности смертности с возрастом («закон Гомпертца») и отрицательную корреляцию между видовой продолжительностью жизни и уровнем потребления кислорода («закон Рубнера»). Для человека и других животных число КС варьирует, согласно нашим оценкам, от 5 до 15, что по порядку величины совпадает с известным к настоящему времени числом так называемых генов продолжительности жизни. К смерти ведет накопление в КС стохастических повреждений, индуцированных свободными радикалами кислорода, плюс возрастное снижение надежности восстановления. Теория предсказывает, что при 100-процентной надежности защиты клеток и тканей от супероксидных анион-радикалов кислорода продолжительность работы мозга человека достигла бы 250 лет [2, 3].

В рамках этой концепции находят объяснение факты продления жизни экспериментальных животных с помощью антиоксидантов и аналогичные «гормезисные» эффекты хронического воздействия на клетки ионизирующей радиации в малых дозах, магнитных изотопов и т.п. По-видимому, мягкий стресс повышает надежность организма путем тренинг-воздействия на системы контроля и восстановления, в частности, минимизирует уровень генерации супероксидных радикалов кислорода как побочных продуктов митохондриального транспорта электронов [4, 5].

1. Д.М. Гродзинский, В.П. Войтенко, Ю.А. Кутлахмедов, В.К. Кольтовер. *Надежность и старение биологических систем*. Киев: Наукова думка, 1987. 172 С.
2. В.К. Кольтовер. *Надежность электрон-транспортных мембран и роль анион-радикалов кислорода в старении (диссертация на соискание ученой степени д-ра биол. наук)*. Киев, Институт физиологии им. А.А. Богомольца АН Украины. 1987. 351 С.
3. V.K. Koltover. *J. Theor. Biol.* - 1997. - V. 184. - No. 2. С. 157-163.
4. В.К. Кольтовер. *Проблемы старения и долголетия*. - 2009. - Т. 18. - № 1.
5. V.K. Koltover. *Toxicology and Industrial Health*. - 2009. - V. 25. - № 1.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДИНАМИКИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

А.В. Кременцова

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН. г. Москва.

E-mail: krementsova@sky.chph.ras.ru

Экспериментальные кривые выживания в популяциях лабораторных животных и демографические данные о продолжительности жизни (ПЖ) людей в течение последних 250 лет показывают, что продолжительность жизни может значительно изменяться при изменении внешних условий окружающей среды. В данной работе сделана оценка возможных диапазонов изменения кривых выживаемости. Для этого нами был сформирован банк экспериментальных и демографических данных по выживаемости людей и животных, и на основании этих данных были идентифицированы значения параметров модели, обсуждаемой ниже. В качестве аппроксимирующей функции кривой дожития, как для людей, так и для животных, была выбрана двухпараметрическая функция Гомпертца, которая хорошо описывает смертность как людей, так и животных:

$$S(t) = \exp\left(-\frac{h_0}{\gamma}(e^{\gamma t} - 1)\right),$$

где $S(t)$ - выживаемость в возрасте t , h_0 и γ - параметры функции Гомпертца, причем параметр γ определяет скорость вымирания популяции. В качестве интегральных характеристик распределения ПЖ нами были выбраны такие характеристики, как средняя ПЖ $\tilde{\tau}$ и дисперсия σ^2 . Были получены аналитические выражения для этих характеристик:

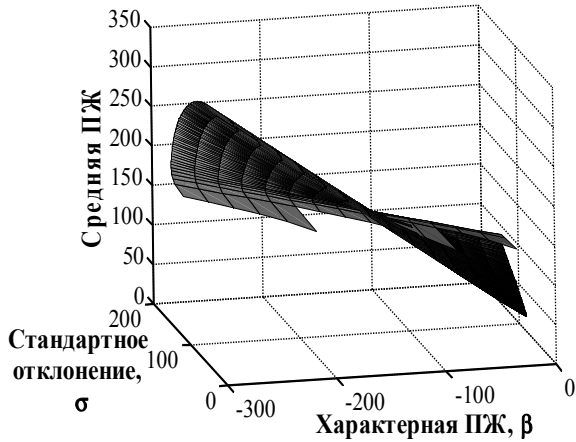
$$\tilde{\tau}(\gamma, \alpha, \beta) = \frac{e^{\frac{\alpha-\beta\gamma}{\gamma}}}{\gamma} E_1\left(\frac{e^{\alpha-\beta\gamma}}{\gamma}\right) = -\frac{e^{\frac{\alpha-\beta\gamma}{\gamma}}}{\gamma} \left(0,577 + \alpha - \beta\gamma - \ln(\gamma) + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n \left(\frac{e^{\alpha-\beta\gamma}}{\gamma}\right)^n}{n \cdot n!} \right)$$

$$\sigma^2(\gamma, \alpha, \beta) = 2 \frac{e^{-\alpha - \beta\gamma}}{\gamma^2} \left(0.5 \left((0.577 + \alpha - \beta\gamma - \ln(\gamma))^2 + \frac{\pi^2}{6} \right) + \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\left(-\frac{e^{-\alpha - \beta\gamma}}{\gamma} \right)^{n+1}}{n!(n+1)^3} \right) - \bar{\tau}^2,$$

где α и β параметры корреляции Стрелера-Милдвана (линейная зависимость между параметрами функции Гомпертца), причем параметр β играет роль характерной продолжительности жизни биологического вида. На основании этих формул нами были получены трехмерные поверхности характеристик кривых выживаемости в широком диапазоне значений управляющих параметров β и γ . Оказалось, что эти поверхности имеют сложную форму (рис.1А). На рис. 1Б приведены три частных случая для характерных времен жизни $\beta = 20$, $\beta = 120$ и $\beta = 300$. Видно, что соотношение между средней ПЖ и дисперсией может быть совершенно различно при различных характерных временах жизни β . В живой природе обычно встречается либо верхний, либо нижний тип динамики кривых выживания. Средний вариант динамики наблюдается редко, ввиду узости области его параметров

Таким образом, исходя из модели, можно предположить, что различия в результатах действия внешней среды, например, добавления геропротекторов, могут объясняться не только какими-то особенностями самих геропротекторов, но и различиями в величинах управляющих параметров β и γ , характерных для данной популяции экспериментальных животных. Развиваемый нами подход показывает принципиальную возможность существенного «увеличения» продолжительности жизни короткоживущих видов (нематоды, *Drosophila Melanogaster*), в то время как долгоживущие животные чистых линий (крысы, мыши), обитающие в комфортных лабораторных условиях, близки к состояниям с максимальной ПЖ, и именно поэтому так сложно добиться существенного увеличения их продолжительности жизни при применении геропротекторов.

А)



Б)

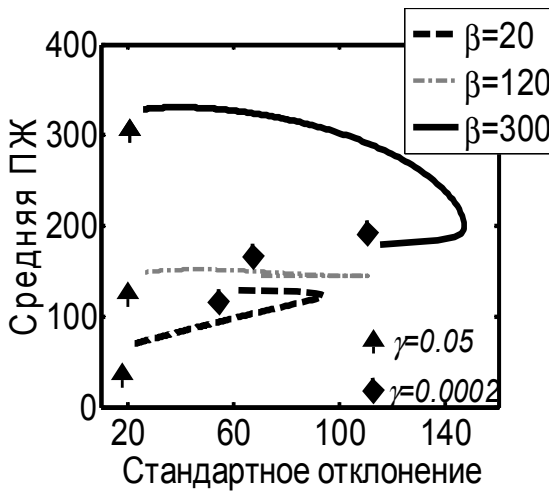


Рис. 1. Зависимость средней ПЖ от стандартного отклонения при различных характерных временах жизни популяции. А) Трехмерная поверхность. Б) Динамика средней ПЖ в зависимости от стандартного отклонения σ при различных значениях характерных времен жизни: $\beta = 20$, $\beta = 120$ и $\beta = 300$. Значение параметра $\alpha = 0.05$.

**ОСОБЕННОСТИ ИЗУЧЕНИЯ СТАРЕНИЯ:
ИЗМЕРЕНИЕ СТАРЕНИЯ, МОДЕЛИ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ,
СТРАТЕГИЯ ЗАМЕДЛЕНИЯ СТАРЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИОКСИДАНТОВ-ГЕРОПРОТЕКТОРОВ**

Мамаев В.Б., Мамаева Е.Ф.

Институт биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН, Москва
E-mail: ybmamaev999@mail.ru

Как во всякой молодой науке, в геронтологии слишком велико ожидание практического выхода. При таком положении упоминание о необходимости постепенности и фундаментальности исследования старения человека воспринимается как назойливая мелочность. Поэтому сейчас особенно важно помнить, что же мы понимаем под «старением», и как новые предположения и открытия соотносятся с этим пониманием. Ясное с первого взгляда понятие «старение» коварно тем, что давно бытует в русском языке. Казалось бы логично определить старение как «универсальный, эндогенный, разрушительный процесс, который проявляется в повышении вероятности смерти с возрастом». Самое важное достоинство такого определения – это возможность оценки и измерения старения. Однако при этом возрастные физиологические процессы, не связанные с возрастным увеличением вероятности смерти, будут уже не старением; а процессы, определяющие надежность биологических систем или видовую продолжительность жизни, не обязательно отражают старение, подобно тому как процесс радиоактивного распада, вероятность которого всегда неизменна, - яркий пример «нестарения». [Известия АН СССР. Серия биол., 1992, №4, С.634-637] Из этого определения следует, что доказательством правильности любой «теории» старения должно быть достоверное увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных. Особое значение имеют работы, в которых установлено увеличение максимальной продолжительности жизни (МПЖ), так как изменение средней продолжительности жизни (СПЖ) может быть связано не с процессом старения экспериментальных животных, а с изменением условий их жизни. Такие препараты были названы геропротекторами по аналогии с термином «радиопротектор».

Полиэтиологический подход к старению правильнее всего отражает наши современные геронтологические знания. Как минимум четыре механизма (модели)

старения, одновременно разворачиваются во времени и приводят организм к гибели: генетический, экологический, онтогенетический и аккумуляционный механизмы. Свободно-радикальные процессы играют существенную роль во всех четырех механизмах старения. Были найдены методы и дозы антиоксидантных препаратов, которые достоверно уменьшали смертности во всех возрастных группах популяции экспериментальных животных всех изученных видов. При этом условии не возникает вопрос о продлении жизни одних особей популяции за счёт укорочения жизни других. По аналогии с антиоксидантами-геропротекторами для замедления старения стали предлагать и применять антиоксиданты, положительное действие которых на организм человека не вызывало сомнения, но они не продлевали жизнь экспериментальным животным (убихинон и др.). Поэтому правильнее такие препараты отнести к другой группе – антиоксиданты-герокорректоры.

Следующей важной и нерешенной проблемой остается применение антиоксидантов-геропротекторов для замедления старения человека. Хотя геропротекторы прошли все необходимые клинические испытания и составили новый класс фармакологических препаратов: Эмоксипин, Мексидол, Мексикор, Мексиприм, ионол (Дибунол и Пробукол), их фармакологические показания к применению не содержат ни замедления старения, ни профилактики ускоренного (преждевременного) старения. Как решать эту проблему врачи-геронтологи или не знают, или не хотят знать. Один из подходов к решению этой проблемы показан в нашей работе, где культура диплоидных фибробластов человека предложена как тест-система для подбора доз геропротекторов. Как известно, первые признаки старения (ухудшение эластичности кожи и появление морщин) связаны с возрастным изменением фибробластов, основных клеток дермы, продуцирующих гликопротеиды, эластин, коллаген и коллагеназу в соединительной ткани. Способность фибробластов к биосинтезу ростовых факторов и ответу на действия цитокинов позволяет им взаимодействовать с другими клетками стромы и с прилегающими эпителиальными структурами и микроциркуляторным руслом. Так как фибробласты играют исключительно важную роль в жизнедеятельности организма, исследования влияния геропротекторов на культивируемые фибробласты человека поможет подойти к замедлению старения человека, а применение культивирования аутогенных фибробластов позволит облегчить индивидуальный подбор препаратов геропротекторов.

РОЛЬ НЕОДНОРОДНОСТИ В ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ РАДИАЦИОННОГО СТАРЕНИЯ

Михальский А.И.¹⁾, Иванов В.К.²⁾, Чекин С.Ю.²⁾, Максютов М.А.²⁾, Кащеев В.В.²⁾

¹⁾Институт проблем управления РАН, г. Москва, 117997, ул.Профсоюзная, 65.
e-mail: mpoctok@yandex.ru

²⁾Медицинский радиологический научный центр РАМН, Национальный
радиационно-эпидемиологический регистр, г. Обнинск. E-mail: mrn@obninsk.ru

Старение является результатом взаимодействия множества процессов в организме, способствующих развитию дебилитационных явлений и ведущих к смерти. Старение проявляется на различных уровнях - от молекулярного до организменного, подвержено влиянию внешних факторов, часто вторичные эффекты маскируют проявления действий первичных механизмов старения [1]. Существует демографическое определение старения как эффект увеличения с возрастом шансов гибели - смертности [1]. Основное достоинство этого определения заключается в том, что старение может быть измерено количественно по данным дожития в достаточно большой группе или популяции. Данные могут быть в виде индивидуальной продолжительности жизни или представлять статистику смертей в различных возрастных группах. Основной недостаток демографического определения старения связан с тем, что оно определяет процесс, происходящий на уровне популяции, а не индивидуума. Индивидуальная смертность как шансы гибели может отличаться от смертности, наблюдаемой в популяции вследствие изменения структуры группы людей, доживших до данного возраста. Примером является замедление темпа увеличения смертности в старших возрастах, обнаруженное во второй половине XX века, когда число долгожителей возросло настолько, что стало возможным строить статистически достоверные оценки [4]. Возможным объяснением этому является неоднородность популяции, при которой до старших возрастов доживают лишь наиболее «жизнеспособные» люди [5].

Изучение характеристик старения в результате внешнего воздействия также необходимо проводить с учётом возможной неоднородности изучаемой популяции. В случае радиационного воздействия фактором, определяющим неоднородность, является индивидуальная радиочувствительность, учёт которой при анализе радиационно индуцированной заболеваемости рассмотрен в [3]. Исследование

влияния неоднородности в индивидуальной радиочувствительности проводилось методами имитационного моделирования. При этом индивидуальная смертность в возрасте x задавалась в виде $\lambda(x, y | z) = (1 + z \times Err \times d) \lambda_0(x)$, где y – возраст, в котором произведено радиационное воздействие, d – полученная доза, Err – величина относительного избыточного риска, z – величина индивидуальной радиочувствительности, $\lambda_0(x)$ – спонтанная смертность в возрасте x . При моделировании спонтанная смертность задавалась моделью Гомпертца $\lambda_0(x) = \exp(a + bt)$, а индивидуальная радиочувствительность считалась случайной величиной, имеющей гамма-распределение с единичным средним значением и дисперсией σ^2 . При этом смертность в популяции, облучённой в возрасте y , равна

$$\hat{\lambda}(x, y) = \left[1 + Err \times d \left(1 + \sigma^2 Err \times d \int_y^x \lambda_0(\tau) d\tau \right) \right] \lambda_0(x) \quad [2].$$

Следуя методологии, изложенной в [6], при заданных параметрах модели генерировался набор “экспериментальных” времён дожития, по которому методом максимального правдоподобия оценивался параметр b , имеющий смысл темпа старения. Повторные генерации времён дожития использовались, чтобы вычислить среднеквадратичное отклонение оценки темпа старения от истинного, заложенного в модели. Изменяя параметры модели, выясняли границы, в которых удаётся получать надёжные оценки темпа старения при радиационном воздействии на неоднородную по радиочувствительности популяцию.

Литература:

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Михальский А.И., Петровский А.М., Яшин А.И. Теория оценивания неоднородных популяций М.: Наука, 1989.
3. Михальский А.И., Иванов В.К., Чекин С.Ю., Максютов М.А., Кашеев В.В. Учёт гетерогенности в оценке радиационных рисков / Автоматика и Телемеханика. 2008. - №6. - С.153-159.
4. Oeppen J., Vaupel J.W. Broken limits to life expectancy // Science.- 2002.-Vol.296.- P.1029–1031.
5. Vaupel J.W., Yashin A.I. Heterogeneity ruses: some surprising affects of selection on population dynamics // American Statistician. – 1985. – Vol.39. – P.176-185.
6. Michalski A.I., Yashin A.I. Detection of hormesis effect in longevity: simulation approach for heterogeneous population // Math. Biosci. – 2002. – Vol.175. – P.57-66.

О СООТНОШЕНИИ ТЕЛОМЕРНОЙ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ТЕОРИЙ СТАРЕНИЯ

В.М. Михельсон

Институт цитологии РАН,
г. Санкт-Петербург, 194064, Тихорецкий пр., 4, Тел.: (812) 2971213;
факс (812) 2970341; e-mail: mikhels@mail.cytspb.rssi.ru

Обосновывается точка зрения, согласно которой укорочение теломер является единственным механизмом естественного старения, в первую очередь – старения человека, а кислородные повреждения могут лишь ускорять старение, вызываемое укорочением теломер. В рамках теломерной теории объясняются все ее кажущиеся противоречия, в первую очередь отсутствие обратной корреляции между остаточной длиной теломер и возрастом донора. Приводятся возможные механизмы того, каким образом укорочение теломер может служить причиной старения и ограничения продолжительности жизни. Показана неспособность окислительной теории старения самостоятельно, без привлечения теломер объяснить ряд бесспорных фактов, хорошо объясняемых теломерной теорией, таких как злокачественный рост опухолевых клеток и то, почему дети начинают стареть каждый раз с нуля, а не с того уровня, до которого успели постареть клетки родителей к моменту зачатия. Постулируется, что если бы совсем не было окислительных повреждений, теломеры все равно укорачивались бы при каждом митозе, потому что так устроен механизм репликации ДНК, и старение все равно прогрессировало бы, пусть и медленнее, что мы действительно наблюдаем при действии любых антиоксидантов. А вот если теломеры не укорачиваются, что имеет место в трансформированных клетках, потому что там работает теломераза, то старение действительно останавливается, и трансформированные клетки не стареют, что мы также наблюдаем, несмотря на повреждающее действие активных форм кислорода, часто даже более интенсивное, чем в здоровых клетках.

Рассматриваются также некоторые другие гипотезы о механизмах естественного старения, появившиеся в последние годы.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

DROSOPHILA MELANOGASTER

Москалев А.А., Шапошников М.В., Плюснина Е.Н., Романова Е.Н.

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар

E-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

Практически все живые организмы (от бактерий до млекопитающих) обладают способностью к быстрой адаптации, что обеспечивает их выживание в непрерывно меняющихся условиях окружающей среды. В исследованиях *in vitro* показано, что в радиоадаптивный ответ вовлечены механизмы репарации ДНК, контрольных точек клеточного цикла, ответа на повреждение ДНК. Кроме того, в адаптируемых клетках при воздействии малых доз радиации отмечается активация молекулярных шаперонов, участвующих в репарации раскрученных, агрегированных или поврежденных белков. Однако особый интерес представляют эффекты адаптации к действию облучения на уровне целого организма.

На сегодня известно несколько примеров наблюдения адаптивного ответа в экспериментах *in vivo*. В 1960 г. Дж. Майсин с соавторами получил данные об увеличении устойчивости крыс к действию летальной дозы рентгеновских лучей после предварительного облучения в дозе 5 сГр. Хотя повышение выживаемости не было статистически достоверным, это исследование впервые показало наличие модифицирующего эффекта малых доз на радиочувствительность (Maisin et al., 1960). Предоблучение мышей в дозе 0.05 Гр за 2-2.5 месяца до повторного облучения в полuletальной дозе 7.5-8 Гр привело к значительному увеличению доли выживших самцов и самок (Yonezawa et al., 1996). Малые дозы радиации также могут приводить к повышению длительности жизни у разных видов животных (Maisin et al., 1996; Parsons, 1999; 2002; Upton, 2001; Cameron, 2003; 2005; Москалев, 2004; Vaiserman, Voitenko, 2003; Moskalev, 2007). Однако необходимо выяснить, лежат ли в основе этих феноменов общие молекулярно-клеточные механизмы.

Роль белков теплового шока в адаптивном ответе вызывает особый интерес, поскольку подразумевает общность молекулярно-клеточных систем стресс-ответа для разных видов стресса и существование перекрестной адаптации к различным экологическим факторам (температуре, ионизирующим излучениям,

окислительному стрессу). Использование различных мутантных линий дрозофил помогает найти недостающую связь между известными механизмами радиоадаптивного ответа *in vitro* и малоизученными эффектами радиоадаптации на уровне целого организма. Нами исследовано изменение продолжительности жизни у дрозофил линии дикого типа *Canton-S*, линий с мутациями фактора теплового шока *Hsf* (аллели 1-4) и белков теплового шока (*Hsp70Ba*³⁰⁴, *Hsp83*^{ε6A}, *Hsp22*^{EY09909} *Hsp67Bb*^{EY09909}) после адаптирующего воздействия с использованием хронического низкоинтенсивного γ -излучения (0.017 и 0.17 сГр/час) на предимагинальных стадиях развития (накопленная доза – 4 и 40 сГр). В качестве выявляющего воздействия применили содержание дрозофил на среде с добавлением параквата (20 мМ) в течение суток. Результаты показали, что хроническое облучение приводит к адаптивному ответу во всех вариантах эксперимента, за исключением гомозигот по мутациям *Hsf*⁴ и *Hsp70Ba*³⁰⁴. У гомозигот по мутации гена *Hsp22* адаптивный ответ сохраняется у самцов, в то время как у самок отсутствует. Таким образом, у дрозофил гомозиготы по мутациям *Hsp* и *Hsf* в большинстве случаев не проявляют адаптивного ответа, что говорит о непосредственном участии данных генов в его формировании. В своем обзоре (Москалев, 2008) мы выдвинули предположение, что ключевую роль в радиационном гормезисе и адаптивном ответе может играть FOXO-зависимый механизм активации генов стресс-ответа. Сравнение продолжительности жизни линии дикого типа *Canton-S* и линии с гипоморфной мутацией гена *FOXO* (*foxo*^{21/foxo}²⁵) после хронического гамма-облучения в дозе 40 сГр подтвердили это предположение. В результате облучения у самцов и самок линии дикого типа наблюдался достоверный радиационный гормезис (увеличение продолжительности жизни), в то время как у мутантов *FOXO* он полностью отсутствовал.

Таким образом, универсальные системы стресс-ответа клетки (белки теплового шока 22 и 70, транскрипционные факторы теплового шока и FOXO) играют существенную роль в механизмах радиационного гормезиса и адаптивного ответа, способствуя при этом обеспечению долголетия организма. Основываясь на этом обобщении, в скором будущем можно будет расширить спектр молекулярно-генетических механизмов влияния малых доз ионизирующей радиации на продолжительность жизни за счет исследований явлений автофагии, протеолиза, детоксификации ксенобиотиков.

РАДИАЦИОННОЕ СТАРЕНИЕ ХРУСТАЛИКА?

Муранов К.О.¹⁾, Полянский Н.Б.¹⁾, Курова В.С.¹⁾, Рябоконе А. М.¹⁾, Островский М.А.¹⁾, Шеремет Н.Л.²⁾, Федоров А.А.²⁾, Банник К.И.³⁾, Абросимова А.Н.⁴⁾

¹⁾ Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, г.Москва
E-mail: kmuranov@sky.chph.ras.ru

²⁾ ГУ НИИ глазных болезней РАМН, г.Москва

³⁾ Объединенный институт ядерных исследований, г.Дубна,

⁴⁾ ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН, г.Москва

Хрусталик млекопитающих и человека образован специализированными волоконными клетками, цитоплазма которых представляет собой концентрированный раствор белка (до 500 мг/мл). Помутнение хрусталика (катаракта) - результат прогрессивного накопления повреждений органа на разных уровнях организации: молекулярном, субклеточном и клеточном. Однако вопрос о специфичности таких изменений при различных видах катаракт (старческой, ультрафиолетовой, радиационной, диабетической и т.д.) остается пока открытым. В связи с этим, целью исследования было изучение морфологических и биохимических изменений в хрусталике при действии длительного ультрафиолетового облучения, однократного облучения γ -лучами и комбинации этих двух факторов.

Три рандомизированные группы мышей-самцов F1 (C57Black /CBA) подвергали следующим воздействиям: ежедневное облучение ультрафиолетом (УФ) (280-380 нм, 15 мин, 5.5±0.8 Вт/М²); однократное облучение γ -лучами в дозе 2 Gy (γ -лучи) всего тела животного; однократное облучение γ -лучами в дозе 2 Gy + ежедневное облучение ультрафиолетом (γ -лучи+УФ), группа №4 служила контролем (К). На 6 и 9 месяцы после начала эксперимента животных обследовали с помощью щелевой лампы (ЩЛ-2, Россия), развитие катаракты оценивали методом экспертных оценок с использованием 6-балльной шкалы, для анализа использовали сумму баллов обоих глаз животного [Аветисов С.Э. и др. 2008]. На эти же сроки мыши были забиты и глаза извлечены для последующего анализа. Для изготовления полутонких срезов, глаза фиксировали в глотаровом альдегиде и монтировали в эпон. Сагиттальные срезы окрашивали полихромным красителем. Для изготовления распластанного препарата эпителиальных клеток, глаза фиксировали в жидкости Карнуа, переводили в 70 % спирт, а затем в дистиллированную воду. Препараты

эпителия окрашивали гематоксилин эозином. Для исследования изменений протеома хрусталика применили метод разностного электрофореза. Вкратце: лиофилизированные образцы водорастворимых и водонерастворимых белков хрусталика растворяли в лизирующем буфере (8 М мочевины, 2 М тиомочевина, 4% (w/v) CHAPS, 0.5% (w/v) NP-40, 10 mM Tris-HCl pH 8.3). Для анализа использовали следующие пары образцов: «К- γ -лучи»; «К-УФ»; «К - γ -лучи+УФ»; « γ -лучи - УФ»; « γ -лучи - γ -лучи+УФ»; при этом один из образцов пары был окрашен красителем Су-3 ($\lambda_{ex/em}=532/580$), а другой Су-5 ($\lambda_{ex/em}=633/680$) (Bio-Dye, Россия). После разделения на оборудовании для двумерного электрофореза (BioRad, США) с помощью сканера Typhoon 9410 (GE Healthcare) получали изображение геля, на котором белки, представленные в обоих образцах пары, окрашены в желтый, а различающиеся в зеленый (Су-3) или красный (Су-5) цвета. Изображения анализировали с помощью программы DeCyder (GE Healthcare). Статистический анализ результатов проводили непараметрическими методами. Эксперименты проводили согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных».

На шестой месяц после начала эксперимента в хрусталиках облученных животных (УФ; γ -лучи; γ -лучи+УФ) обнаруживаются различные виды кортикальных помутнений: диффузные, точечные, игольчатые и др., хрусталики контрольных животных к этому времени остаются прозрачными. Оценка степени помутнения хрусталиков на 6 месяц показала следующие значения в группах: К = 0; УФ = 5 ± 1 ; γ -лучи = 2 ± 1 ; γ -лучи+УФ = 8 ± 2 (медиана $\pm\sigma$), различия достоверны ($p < 0.001$, U-тест Манна-Уитни) между всеми группами. На 9 месяц степень помутнения хрусталиков существенно возросла: К = 5.5 ± 0.5 ; УФ = 11 ± 5 ; γ -лучи = 12 ± 2 ; γ -лучи+УФ = 14 ± 3 (медиана $\pm\sigma$), различия между группами также достоверны ($p < 0.01$, U-тест Манна-Уитни), за исключением пары «УФ - γ -лучи» ($p=0.69$). Помутнение хрусталиков животных контрольной группы отражает нормальный процесс старения животных. Следует отметить, что развитие катаракты не сопровождалось образованием специфических помутнений в хрусталиках животных какой-либо группы. При исследовании микроскопических препаратов во всех экспериментальных группах обнаружены неспецифические изменения, связанные со старением животных: набухание клеток кортикальных слоев, появление в цитоплазме микровакуолей,

ослабление связей между клетками. В цитоплазме и ядрах клеток эпителия хрусталика обнаруживаются мелкие вакуоли, отмечается уплощение клеток и дефрагментация их ядер. Обнаруженные изменения усиливаются в ряду К, УФ, γ -лучи, γ -лучи+УФ, точно также возрастает и степень помутнения хрусталика. Разностный электрофорез не обнаружил разницы в белковом составе как водорастворимой, так и водонерастворимой фракций соответствующих групп. Исследование показало, что старение, облучение ультрафиолетом или/и γ -лучами вызывают одинаковые изменения в хрусталике на всех уровнях организации органа: тканевом, клеточном, субклеточном и молекулярном. Таким образом, можно заключить, что облучение ультрафиолетом или/и радиоактивным излучением вызывает в хрусталике процессы, неотличимые от процесса старения.

ТЕОРИЯ ОКСИДАТИВНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА

В.Н. Новосельцев, Ж.А. Новосельцева

Институт проблем управления РАН, Москва

E-mail: Novoselc@yandex.ru

Теория оксидативных повреждений играет ведущую роль в геронтологии. Хотя в последние годы появились критические замечания в адрес этой теории, она по-прежнему сохраняет свое место среди наиболее адекватных теорий старения.

Жизненный цикл организма включает в себя рождение, развитие, старение и смерть. Для моделирования жизненного цикла с позиций теории оксидативных повреждений предлагаются следующие тезисы.

1). При рождении организм наследует генотип, и его развитие происходит под управлением генетической программы. Создание клеточных структур контролируется системой генетических обратных связей.

2). Хотя активные формы кислорода воздействуют на организм с момента рождения, накопления повреждений в период развития не происходит. Этому препятствует система генетических обратных связей.

3). После завершения программы развития генетическая система передает управление физиологическим системам. Система обратных связей отключается (или ослабляется), хотя генетические цепи и продолжают работать. Жесткий контроль

состояния клеточных структур исчезает, и начинается процесс старения.

4). Старение представляет собой снижение с возрастом гомеостатической способности (витальности) из-за действия свободных радикалов. Для старения важно не накопление изменений в клеточных структурах само по себе, а именно снижение физиологической эффективности организменных структур.

5). Темп накопления повреждений пропорционален темпу потребления кислорода. Этот темп модулируется величиной «кислородной уязвимости» организма. Накопление повреждений идет тем скорее, чем выше темп потребления кислорода и чем больше кислородная уязвимость организма.

6). Снижение эффективности функций приводит к уменьшению ресурсов организма. При их снижении до несовместимого с жизнью уровня наступает смерть.

Блок-схема моделирования жизненного цикла организма приведена на рис. 1. На этапе развития организма генотип по программе формирует механизмы гомеостаза, определяет базальную гомеостатическую способность организма и его антиоксидантную защиту. В момент окончания этапа развития управление передается этим механизмам, и начинается старение. На этапе взрослой жизни организм активно реагирует на внешнюю среду различными процессами (физиологическими, поведенческими, репродуктивными). Протекание этих процессов (включая соматические и антиоксидантные) требует потребления кислорода, приводя к образованию его активных форм. Накапливающийся с возрастом оксидативный ущерб снижает гомеостатическую способность организма, и темп потребления кислорода клеточными структурами уменьшается. Эффективный уровень кислорода в митохондриях падает. После того, как эффективный уровень кислорода снижается ниже совместимого с жизнью, наступает смерть.

Уравнения, отражающие положения теории оксидативных повреждений, имеют следующий вид. Темп доставки кислорода равен $S(x) \cdot (V - Q)$, где $S(x)$ – гомеостатическая способность по кислороду, V - уровень кислорода в атмосфере, Q – то же самое в клетке, x - возраст.

Баланс между поступлением и потреблением кислорода в быстром масштабе времени t описывается следующим уравнением:

$$\frac{dQ}{dt} = k \cdot [S(Q) \cdot (V - Q(x)) - W(x)].$$

Если поступление кислорода уравнивает потребление $W(x)$, в быстрое время устанавливается стационарный уровень кислорода $Q(x) = (V - W(x)) / S(x)$. Коэффициент $k \gg 1$ определяет скорость установления этого режима. Старение с возрастом замедляется квазиэкспоненциально: $S(x) = S_0 \cdot \exp \left[-\int_0^x \beta_i \cdot W_i dt \right]$, где $W(x)$ и $\beta(x)$ - темп потребления кислорода и оксидативная уязвимость организма в возрасте x . Произведение $R(x) = \beta(x) \cdot W(x)$ определяет темп старения. Таким образом, квазистационарный уровень $Q(x)$ в медленном времени (с возрастом) снижается.

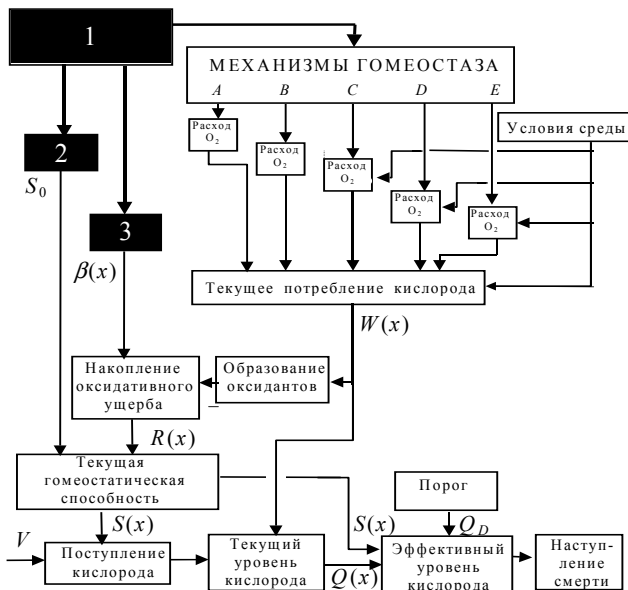


Рис. 1. Жизненный цикл организма.

1. Генетическая программа на этапе развития организма. 2. Врожденная (базальная) гомеостатическая способность. 3. Базальная оксидативная уязвимость. Буквенные обозначения: A – соматические, B – антиоксидантные, C – физиологические, D – поведенческие, E – репродукционные.

Если β и W постоянны на протяжении жизни, то старение замедляется экспоненциально. Для каждого вида животных существует свой минимальный уровень кислорода Q_D , при котором жизненные процессы еще возможны. Основное отличие рассматриваемой схемы от более ранних – введение эффективного кислородного ресурса. Эффективный кислородный ресурс определяется разностью $S(x) \cdot [Q(x) - Q_D]$. Смерть от старости наступит в таком возрасте, при котором этот ресурс уменьшается до нуля.

Ранее по подобной схеме моделировалась истории жизни *D. melanogaster* и средиземноморской плодовой мушки *Ceratitis Capitata*. По этой же схеме было выполнено исследование эволюционной оптимальности организма дрозофилы. В настоящее время по схеме рис. 1 проводится моделирование жизненного цикла млекопитающих, в том числе и человека.

РАДИАЦИОННОЕ СТАРЕНИЕ ДРОЗОФИЛЫ: СЛЕД В ПОКОЛЕНИЯХ.

Л.К.Обухова

Институт биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН, г.Москва

Одним из наиболее слабо разработанных разделов радиационной генетики и биологии старения является проблема наследования продолжительности жизни потомками, родители которых были подвергнуты облучению ионизирующей радиацией. Теоретический аспект данной проблемы очевиден: он касается выяснения роли наследственного аппарата при формировании такого важного индивидуального и популяционного признака, как продолжительность жизни.

Исследование проведено на аутбредной линии дрозофилы Д-32 в стандартных условиях. Облучали гамма-квантами ^{60}Co в дозах: самцы – 24, самки – 4,8 Гр. Продолжительность жизни потомков облучённых родителей прослеживалась до 7-го поколения.

Однократное облучение родительских особей приводит к неоднозначному изменению продолжительности жизни потомков, наблюдаются как стимуляция, так и угнетение, во многих случаях различий нет. Достоверный эффект присутствует не только в первом поколении, он появляется или сохраняется и в последующих. Резкое снижение продолжительности жизни у подопытных самок и самцов (на 25% и 40%) наблюдали в 5-м поколении, что отразилось в двухступенчатой форме

кривых выживания.

Можно предполагать, что различная реакция на радиационные воздействия объясняется неодинаковым физиологическим состоянием родительского поколения в момент облучения. Анализ вида распределения по продолжительности жизни в ряду 128 последовательных поколений дрозофилы показал наличие корреляции с изменением геомагнитной активности («Геофизические процессы и биосфера» т.4 №1-2, стр.83-89, 2005 г.)

НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Н. В. Рощина, О. Ю. Рыбина, А. В. Симоненко, Е. Г. Пасюкова

Институт молекулярной генетики РАН, г.Москва

E-mail: egpas@rambler.ru

В последнее время был достигнут значительный успех в понимании того, какие генетические и средовые факторы определяют продолжительность жизни (ПЖ) у организмов самых различных систематических групп. Одним из наиболее впечатляющих результатов проведенных исследований является тот факт, что генетический контроль ПЖ высоко консервативен. Это делает целесообразным изучение генетического контроля ПЖ на модельных объектах, в том числе плодовой мушке *Drosophila melanogaster*. Одно из преимуществ работы с дрозофилой заключается в том, что можно проанализировать, как влияет на ПЖ экспрессии какого-либо гена не во всем организме, а в отдельных тканях. Эксперименты такого рода показали, что усиление экспрессии многих генов только в нервной ткани (Parkes et al., 1999; Wang et al., 2003; Fridell et al., 2005; Orr et al., 2005; Simonsen et al., 2008) или даже только в мотонейронах (Parkes et al., 1999; Morrow et al., 2004) приводит к увеличению ПЖ. Эти данные указывают на особую роль нервной системы как ключевой ткани, определяющей ПЖ. Предполагается, что либо время жизни клеток нервной системы является лимитирующим, либо нервная система выступает как системный регулятор ПЖ всего организма. Следует отметить, что среди изученных упомянутым выше способом генов нет таких, которые контролируют развитие и функционирование самой нервной системы.

Проводимая нами работа направлена на выявление и исследование генов и метаболических путей, участвующих в контроле ПЖ, и анализ генетических и

молекулярных основ изменчивости ПЖ у *Drosophila melanogaster*. Нам удалось выявить две группы генов, связанных с ранее неизвестными путями контроля ПЖ. В первую группу входят гены, кодирующие белки, необходимые для биосинтеза катехоламинов и передачи нервного импульса, вторую группу составляют гены, кодирующие транскрипционные факторы РНК-полимеразы II, которые участвуют в контроле развития и функционирования нервной системы, в частности, мотонейронов. Этот результат подтверждает гипотезу о ключевой роли нервной системы в контроле ПЖ. Более подробное исследование генов второй группы проходит в нескольких направлениях.

Анализ изменения ПЖ в результате мутаций, вызванных встройкой векторных конструкций различного типа в структурную часть, 5' или 3'-окружение генов *shuttle craft*, *crooked legs* и *escargot*, и в результате реверсий этих мутаций доказал, что существует причинно-следственная связь между изменениями молекулярной структуры генов и прилежащих к ним районов и изменениями ПЖ. Описаны мутации исследуемых генов, приводящие к замедлению старения и увеличению ПЖ. Показано, что влияние мутаций на ПЖ зависит от пола и физиологического статуса особей, а также от эпистатических взаимодействий.

Анализ взаимосвязи между молекулярным полиморфизмом структурной и регуляторной части генов *stc* и *Lim3* и изменчивостью ПЖ в природной популяции *Drosophila melanogaster* позволил выявить достоверную ассоциацию определенных полиморфных сайтов и гаплотипов с уровнем экспрессии генов и ПЖ мух. Полученный результат свидетельствует о том, что внутривидовая молекулярная изменчивость генов *shuttle craft* и *Lim3*, играющих ключевую роль в дифференцировке мотонейронов, сопряжена с их функциональной изменчивостью.

МОДЕЛЬ РАДИАЦИОННО-УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ И ЕЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ.

Соловьева А.С., Обухова Л.К., Конрадов А.А.

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, г.Москва.

Адрес для переписки: 117452, Москва, Ялтинская ул., 6-151,

E-mail: solovanna@mail.ru

Моделирование естественного процесса старения с помощью какого-либо внешнего воздействия широко применяется в геронтологии. Основная цель этого

метода – выявить ключевой фактор, который «запускает» старение. И чем более естественно протекает ускоренное старение, тем модель лучше. Ионизирующая радиация активизирует свободнорадикальные процессы и, следовательно, может увеличивать скорость старения (Александров, 1978; Comfort, 1964; Wheller, 1981; Эмануэль, Обухова, 1983; Потапенко, 1992), поэтому радиационно-ускоренное старение является наиболее популярной геронтологической моделью.

К сожалению, идеальных моделей не бывает. Поэтому очень важно выявить специфические особенности ускоренного старения, то есть отличия между экспериментальной и контрольной группами, связанные с моделирующим внешним воздействием. Это позволит понять границы применимости модели. Поэтому актуальным представляется продольное исследование возрастной динамики ряда показателей у облученных мышей с целью конкретизации модели радиационно-ускоренного старения.

В работе использовались мыши самки СВА в возрасте от 3 до 28 месяцев. В возрасте 4-х месяцев часть животных подвергли воздействию рентгеновского излучения в дозах 10 и 12 Грей на установке РУТ 200-20-2 (мощность дозы 2,5 Гр/мин). Облучали только головы мышей, тела которых были защищены стальным экраном толщиной 9 мм. Ежемесячно измеряли вес тела, ректальную температуру, моторную асимметрию в Т-лабиринте, величину постоянного потенциала в левом и правом полушарии мозга, концентрацию окисленного и метилированного гуанина в моче для оценки интенсивности процессов эндогенного окисления.

Сходство возрастной динамики веса тела и ректальной температуры у облученных и интактных мышей, восстановление нормального уровня продуктов эндогенного окисления гуанина ДНК в моче по истечении 30 дней после воздействия ионизирующей радиации и сохранение закона вымирания когорты после облучения свидетельствуют о том, что радиационное старение, являясь ускоренным, в общих закономерностях протекает аналогично естественному старению.

Кроме того, выявлены две характерные особенности модели радиационно-ускоренного старения. Показано, что облучение дозой 10 Гр головы мышей приводит к изменению доминантности полушарий. Между показателем функциональной моторной асимметрии и межполушарной разностью потенциалов выявлена линейная взаимосвязь, коэффициент которой меняет знак в средних

возрастах. Определена критическая область, приходящаяся на возрастной период 11–16 месяцев.

Обнаружены сезонные колебания концентрации окисленного гуанина в моче мышей, амплитуда которых уменьшается с возрастом и ритмичность которых нарушается у мышей, подвергшихся облучению.

НЕКАНОНИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ СТАРЕНИЯ

Халявкин А.В.

Институт биохимической физики им.Н.М.Эмануэля РАН
и Институт системного анализа РАН, Москва
E-mail: ab3711@mail.sitek.net

Биотические и абиотические факторы окружающей среды оказывают существенное влияние на характер жизнедеятельности биообъектов, их долголетие и надежность функционирования их компонентов. Обычно под каноническим действием факторов окружающей среды на организмы понимают модулирующее влияние этих факторов на механизмы старения, ускоряющее возрастное снижение надежности организмов и сокращающее сроки жизни. При этом часто упускается из виду тот очевидный факт, что при определенной интенсивности воздействий окружающей среды ответные реакции организма могут переводить его в состояние большей резистентности с замедлением темпа старения.

Анализ показал, что поиски первопричин и пусковых механизмов нормального старения на молекулярно-клеточном уровне пока себя не оправдали. Либо то, что ищется на этом уровне, все еще трудно найти и тогда надо усилить поиски, либо ищется вообще не там и тогда дальнейшие поиски на этом уровне бессмысленны. Яркие примеры – мутационная теория старения 1950-х годов, связывающая естественное старение с влиянием фоновой радиации; свободнорадикальная теория 1950-х годов; модель «репликативного старения» и объясняющая ее теломерная гипотеза 1960-1970-х гг. и подобные им теории. Сейчас от всего этого пришлось отказаться. Выяснилось, что надфоновое облучение может снижать возрастное нарастание нестабильности генома и увеличивать сроки жизни, свободные радикалы жизненно необходимы, т.к. являются физиологическими

регуляторами, «репликативное старение», скорее всего, связано не с истинным старением, а с созреванием и дифференцировкой клеток и т.д.

Конечно, все эти факторы и процессы в неадекватных дозах и проявлениях способны ускорить старение и гибель организма – и повышенные дозы радиации, и неконтролируемый рост свободнорадикальных процессов, и низкий репликативный потенциал и т.п. Но речь идет о причинах естественного старения. Тем более что окончательно выяснилось, что не только *злокачественные* и *зародышевые* клетки, но и *нормальные* соматические линии клеток, составляющих сложные организмы, способны к неограниченному самоподдержанию. Эти и другие факты позволяют судить о высокой, в норме, эффективности внутриклеточных механизмов самовосстановления, которые были сформированы и развиты за сотни миллионов лет эволюции живой материи. Тогда в поиске ответа на вопрос «почему стареет организм, состоящий из потенциально бессмертных клеток?» следует обратить внимание на взаимодействие «среда-организм», которое может быть более плодотворным для выяснения первопричин естественного старения, чем попытки поисков «субстрата» и «внутренних часов» старения. Организм эволюционно приспособлен к своей экологической нише. И есть основания полагать, что при наиболее вероятных давлениях среды (т.е. влияниях всей совокупности внешних факторов) его неспецифическая резистентность максимальна, а темп старения минимален. Причем для *некоторых* организмов он равен нулю. Это справедливо как для одноклеточных так и для многоклеточных. Изменение внешних условий за пределы их пороговых значений и естественная реакция на это физиологических систем организма неизбежно приводят к неполному самоподдержанию и к старению этих потенциально нестареющих существ (пороговый эффект). Совокупность накопленных фактов позволяет допустить такой механизм происхождения старения для многих видов, особи которых способны к неоднократному размножению. Поэтому исследование естественного старения на лабораторных и домашних животных, вне естественной для них среды обитания, или на человеке, давно эмансипировавшемся от жизни в природных условиях, фактически является изучением старения, как артефакта влияния неадекватной среды. Конечно, давление среды, представляющее собой многомерный конструкт, трудно оценить. Но оно влияет одновременно на два статистически определяемых показателя – стартовую силу смертности (связанную с давлением среды и исходной резистентностью

организма) и параметр, характеризующий возрастную кинетику его изменения, связанный со старением. Изменение давления среды сказывается на согласованном изменении этих показателей. Причем, в первом приближении, выявленная закономерность довольно проста и позволяет, путем экстраполяции, оценить стартовую силу смертности при *пороговом* давлении среды (когда кинетический параметр, характеризующий старение, еще имеет *нулевое* значение). Эта оценка дает биологически приемлемое значение средней продолжительности жизни в популяции таких потенциально нестареющих индивидов при данном уровне смертности.

ОТ КАРРЕЛЯ К ХЕЙФЛИКУ И ОБРАТНО, ИЛИ ЧЕМУ НАС НАУЧИЛИ 100 ЛЕТ ЦИТОГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Хохлов А.Н.

Сектор эволюционной цитогеронтологии, биологический факультет МГУ
им. М.В.Ломоносова, Москва, 119991, Ленинские горы,
E-mail: khokhlov@genebee.msu.su

На протяжении всего XX столетия экспериментальная геронтология пыталась перейти с организменного на клеточный, а затем и на молекулярный уровень. Еще со времен Вейсмана предполагалось, что соматические клетки, в отличие от клеток зародышевого пути, стареют и умирают и именно это является причиной старения многоклеточного организма. Однако после революционных опытов Карреля по культивированию изолированных клеток животных ученые-геронтологи в течение почти 50 лет считали, что такие клетки способны к неограниченному размножению. Это позволило заключить, что механизмы старения лежат все-таки именно на организменном уровне. Лишь поставленные в 50-60-х годах эксперименты Свима и Паркера, а потом и Хейфлика позволили установить, что результаты Карреля были, по-видимому, артефактом. Как оказалось, практически все нормальные клетки животных обладают ограниченной способностью к пролиферации, выдерживая в культуре не более 100-120 делений (что соответствует приблизительно 50 удвоениям клеточной популяции). В результате "маятник" качнулся обратно, и поиски механизмов старения, локализованных исключительно на клеточном уровне, интенсифицировались с новой силой. Сходство "нормального" и радиационного старения только подчеркивало необходимость таких исследований, ибо влияние

ионизирующего излучения на организм, как считалось в течение многих лет, определяется именно его воздействием на макромолекулы клеток. Было сформулировано огромное количество концепций, пытающихся объяснить суть "феномена Хейфлика" и связать его со старением *in vivo*. Однако впоследствии все они были отвергнуты в результате открытия теломерного "счетчика", определяющего ограниченную способность нормальных клеток к размножению. Это инициировало новую волну теорий старения, объясняющих данное явление именно укорочением теломер в делящихся клетках. При этом, как ни удивительно, подавляющее большинство исследователей игнорировало тот факт, что наиболее важные органы высокоразвитых животных состоят из постмитотических или очень медленно размножающихся клеток, поэтому для них само понятие пролиферативного потенциала просто теряет смысл. Что же касается способных к размножению клеток, то за время жизни организма они практически никогда не используют весь этот потенциал. Это убедительно было показано путем сравнения данного показателя для фибробластов, полученных от детей и практически здоровых долгожителей. В свое время, пытаясь примирить указанные противоречия, мы выдвинули теорию, согласно которой в основе старения многоклеточного организма лежит ограничение пролиферации его клеток, возникающее вследствие дифференцировки и образования упомянутых "постмитотических" органов и тканей. Такое ограничение пролиферации делает невозможным появление "свежих" клеток, которые должны приходиться на замену тем клеткам, которые, вследствие недостаточной эффективности репарационных систем, накопили спонтанно возникающие повреждения макромолекул (главным образом, ДНК) до уровня, несовместимого с жизнедеятельностью. Это и приводит к ухудшению функционирования тканей и, впоследствии, всего организма, что ведет к увеличению вероятности его смерти, т.е. к старению. Из данной концепции вытекало, что стационарные клеточные культуры могли бы быть хорошей моделью для изучения механизмов накопления в клетках "старческих" макромолекулярных повреждений. На протяжении многих лет мы искали такие изменения в "стационарно стареющих" клетках, убеждаясь, что в большинстве случаев возникающие повреждения действительно совпадают с возрастными изменениями клеток стареющего макроорганизма. Однако в самое последнее время появилось много данных (полученных как нами, так и другими цитогеронтологами), позволяющих

предсказать очередное движение "маятника" в сторону "организменных" концепций старения. Как оказалось, некоторые воздействия, достоверно замедляющие старение экспериментальных животных, никак не влияют на жизнеспособность отдельных клеток. Это позволяет думать, что ключевые механизмы старения макроорганизма могут лежать на регуляторном уровне. Иначе говоря, изменения клеток, запускающие процесс старения, не обязательно должны быть связаны с повреждениями каких-то внутриклеточных структур. Эти изменения, возможно, лишь "включают" определенные структурно-функциональные перестройки в организме, которые, в конце концов, и приводят к патологическим процессам, вызывающим увеличение вероятности смерти. Не исключено, что преждевременное старение организма, индуцированное ионизирующим излучением, также может определяться не только повреждениями макромолекул, но и некими регуляторными механизмами, запускаемым таким воздействием.

МЕМБРАНЫ И РАДИАЦИОННОЕ СТАРЕНИЕ

А.М. Оловников

Институт биохимической физики им.Н.М.Эмануэля РАН. E-mail: olovnikov@dol.ru

Будет представлена неканоническая версия повреждения мембран как причина ускоренного старения организма, подвергшегося воздействию ионизирующей радиации.

DNA DAMAGE INDUCES VARIOUS MODES OF CELL DEATH

Magnus Olsson, Helin Vakifahmetoglu and Boris Zhivotovsky,

Institute of Environmental Medicine, Division of Toxicology, Karolinska Institutet,
Box 210, SE-17177 Stockholm, Sweden
E-mail: levazh@gmail.com

In dividing cells DNA damage caused by genotoxic insults results in the activation of cell cycle checkpoints followed by DNA repair to ensure the integrity of the transcribed genome. p53, being a "guardian of genome" is activated by stress and, depending on the

severity of damage, it triggers either G1 or G2 arrest or cell death. In addition to several known p53 targets, such as Bax and PUMA, PIDD, p53 upregulated protein with a death domain, appears to be a crucial target gene in a signaling pathway that is initiated by p53 and leads to either activation of NF κ B-dependent cell survival, or apoptosis. The apoptotic pathway includes caspase-2, which is activated within the PIDDosome complex, and causes cytochrome *c* release and caspase activation. Hence, PIDDosome-mediated caspase-2 activation might be an important link between DNA damage and the engagement of the mitochondria-mediated apoptotic pathway. In addition to PIDDosome, caspase-2 is able to use the CD95 DISC as an activation platform and the recruitment of caspase-8 to this complex is required for efficient activation of both enzymes. We prove that caspase-2 and caspase-8 act upstream of mitochondrial cytochrome *c* release and that they contribute to cleavage of pro-apoptotic BH3-only Bcl-2 family member Bid. In the experimental system used, the DISC is aggregated through a distinct and p53-dependent upregulation of CD95. Finally, we provide evidence for a direct interaction between these two enzymes and show that caspase-8 is able to mediate proteolytical cleavage of caspase-2. The observed functional link between caspase-8 and -2 within DISC complex might be a second mechanism for caspase-2 activation in response to DNA damage.

Investigation of the contribution of p53 and caspase-2 to apoptotic cell death and mitotic catastrophe (MC) induced by DNA damage in carcinoma cells revealed that both functional p53 and caspase-2 are required for the apoptotic response, which was preceded by translocation of caspase-2 to the cytoplasm. In the absence of functional p53, DNA damage resulted in caspase-2-independent MC followed by necrosis. In these cells apoptotic functions could be restored by transient expression of wt-p53. Hence, in this experimental model p53 appeared to act as a switch between apoptosis and MC followed by necrosis-like lysis. Further, upon treatment with DNA damaging agents, cells that are sensitized to undergo MC by checkpoint inhibition or deficiency still might die through apoptosis. Thus, the final mode of cell death triggered by DNA damage in ovarian carcinoma cells is determined by the profile of proteins involved in the regulation of the cell cycle. Accumulated data indicate that death-associated MC is not a separate mode of cell death, rather a process (“pre-stage”) preceding cell death, which can occur through necrosis or apoptosis.

In addition to apoptosis DNA damage might lead to activation of autophagy and necrotic cell death. Precise mechanisms of their activation is still unclear, although

accumulating evidence suggested that interaction between certain proteins might lead to the switch between three main modes of cell death. Discussion of these sequences of events will be the main topic of our presentation.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОГРАММА СИМПОЗИУМА.....	4
КАНЦЕРОГЕННОЕ СТАРЕНИЕ <i>Анисимов В.Н.</i>	7
ЕСТЕСТВЕННОЕ И ИНДУЦИРОВАННОЕ СТАРЕНИЕ. СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ТОЧКА БИФУРКАЦИИ? <i>Божков А.И., Климова Е.М., Длубовская В.Л., Мензянова Н.Г., Мешайкина Н.И.</i> . . .	8
МАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА. ОСОБЕННОСТИ ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ СТАРЕНИИ <i>Бурлакова Е.Б.</i>	10
ГОРМЕЗИС И ЕГО ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПРОДЛЕНИИ ЖИЗНИ <i>Вайсерман А.М.</i>	11
ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ЛИМФОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ И ЛУЧЕВОМ СТАРЕНИИ. <i>Воробцова И.Е., Любимова Н. и Семёнов А.В.</i>	13
ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ СИСТЕМ РЕПАРАЦИИ ДНК С ВОЗРАСТОМ <i>Газиев А.И.</i>	15
ЕСТЕСТВЕННОЕ И ИНДУЦИРОВАННОЕ СТАРЕНИЕ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА <i>Деев А.И.</i>	17
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И УСКОРЕННОЕ РАДИАЦИОННОЕ СТАРЕНИЕ. СИСТЕМЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ <i>Клименко Л.Л., Деев А.И., Обухова Л.К., Протасова О.В., Фокин В.Ф.</i>	19
НАДЕЖНОСТЬ ЭЛЕКТРОН-ТРАНСПОРТНЫХ МЕМБРАН И РОЛЬ АНИОН-РАДИКАЛОВ КИСЛОРОДА В СТАРЕНИИ: СТОХАСТИЧЕСКИЕ МОДУЛЯЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ <i>Кольтовер В.К.</i>	21
ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДИНАМИКИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ <i>Кременцова А.В.</i>	23
ОСОБЕННОСТИ ИЗУЧЕНИЯ СТАРЕНИЯ: ИЗМЕРЕНИЕ СТАРЕНИЯ, МОДЕЛИ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА, СТРАТЕГИЯ ЗАМЕДЛЕНИЯ СТАРЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ПРИМЕНЕНИЯ НТИОКСИДАНТОВ- ГЕРОПРОТЕКТОРОВ <i>Мамеев В.Б., Мамаева Е.Ф.</i>	26

РОЛЬ НЕОДНОРОДНОСТИ В ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ РАДИАЦИОННОГО СТАРЕНИЯ <i>Михальский А.И., Иванов В.К., Чекин С.Ю, Максюттов М.А, Кащеев В.В.</i>	28
О СООТНОШЕНИИ ТЕЛОМЕРНОЙ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ТЕОРИЙ СТАРЕНИЯ <i>Михельсон В.М.</i>	30
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ <i>DROSOPHILA MELANOGASTER</i> <i>Москалев А.А., Шапошников М.В., Плюснина Е.Н., Романова Е.Н.</i>	31
РАДИАЦИОННОЕ СТАРЕНИЕ ХРУСТАЛИКА? <i>Муранов К.О., Полянский Н.Б., Курова В.С., Рябоконт А. М., Островский М.А, Шеремет Н.Л., Федоров А.А., Банник К.И., Абросимова А.Н</i>	33
ТЕОРИЯ ОКИДАТИВНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА <i>Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А.</i>	35
РАДИАЦИОННОЕ СТАРЕНИЕ ДРОЗОФИЛЫ: СЛЕД В ПОКОЛЕНИЯХ <i>Обухова Л.К.</i>	38
НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ <i>Роцина Н. В., Рыбина О. Ю., Симоненко А. В., Пасюкова Е. Г.</i>	39
МОДЕЛЬ РАДИАЦИОННОУСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ И ЕЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ. <i>Соловьева А.С., Обухова Л.К., <u>Конрадов А.А.</u></i>	40
НЕКАНОНИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ СТАРЕНИЯ <i>Халявкин А.В.</i>	42
ОТ КАРРЕЛЯ К ХЕЙФЛИКУ И ОБРАТНО, ИЛИ ЧЕМУ НАС НАУЧИЛИ 100 ЛЕТ ЦИТОГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ <i>Хохлов А.Н.</i>	44
МЕМБРАНЫ И РАДИАЦИОННОЕ СТАРЕНИЕ <i>Оловников А.М.</i>	46
DNA DAMAGE INDUCES VARIOUS MODES OF CELL DEATH <i>Magnus Olsson, Helin Vakifahmetoglu and <u>Boris Zhivotovsky</u></i>	46

**Международный симпозиум
«РАДИАЦИОННОЕ СТАРЕНИЕ.
МЕХАНИЗМЫ ЕСТЕСТВЕННОГО
И ИНДУЦИРОВАННОГО СТАРЕНИЯ»**

Москва, 22-23 мая 2009 года

**ПРОГРАММА
ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ**

Издание подготовлено в авторской редакции

Технический редактор *Л.А. Горovenko*

Подписано в печать 04.05.2009 г. Формат 60×84/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Таймс.
Усл. печ. л. 3,02. Тираж 200 экз. Заказ 502

Российский университет дружбы народов
117923, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3

Типография РУДН
117923, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3