



НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ

ВВЕДЕНИЕ

Дорогие коллеги!

Ценность долгой и здоровой жизни очевидна для каждого разумного человека. Поэтому старение — это серьезная и на данный момент непреодолимая проблема. Медленно, но неотвратимо старение снижает качество жизни, делает людей слабыми и беспомощными, встает на пути реализации жизненных планов. Рано или поздно оно приводит к смерти.

Сегодня в развитых странах выросла потребность в долгой, качественной и здоровой жизни. Это подтверждает высокий спрос на спортивно-оздоровительные услуги, услуги анти-эйджинга, медицинскую профилактику старения и т. п. Растет и доля людей, открыто выражающих потребность в продлении жизни. Согласно опросу общественного мнения, проведенному в 2008 г., 78 % россиян не желают стареть никогда.

**78% россиян
не желают стареть
никогда**

Проблема старения становится актуальна и в политике. Демографы предупреждают, что в ближайшие десятилетия старение населения и сокращение рождаемости лягут тяжёлым бременем на системах социального и пенсионного обеспечения во всех развитых странах. Оставшееся трудовое население может просто не справиться с поддержкой растущего числа пенсионеров.

**Проблему старения можно
решить в ближайшие
несколько десятков лет**

Ведущие учёные-геронтологи из 10 стран мира заявили в открытом письме, что старение может быть замедлено, а здоровая жизнь продлена. Мы разделяем точку зрения, что проблему старения можно решить в ближайшие несколько десятков лет, и для этого у человечества уже сейчас есть все необходимое.

1. У общества есть финансовые возможности решить эту проблему — расходы на крупный проект по борьбе со старением составят порядка 30 млрд. долл.

2. Накоплен большой объём знаний о старении, на базе которых может быть создана подробная единая системная модель старения человека.

3. Мощные новые технологии в сфере геномики, драг-дизайна, компьютерного моделирования и многих других отраслей науки позволяют все больше контролировать процессы в живом организме и влиять на них.

4. Разработано множество перспективных идей и гипотез о старении, позволяющих решить оставшиеся проблемы.

Но, к сожалению, все эти и другие возможности не реализуются в полной мере, усилия ученых не скоординированы, перед обществом и наукой не поставлена глобальная цель – борьба со старением.

Очевидно, что для существенного продления жизни необходимо:

- проанализировать современное состояние научных исследований, направленных на борьбу со старением,
- поставить соответствующие научно обоснованные цели,
- создать единую программу действий в области фундаментальной геронтологии,
- разработать новые медицинские технологии.

Задача радикальной борьбы со старением чрезвычайно сложна — как в научной области, так и в области практического осуществления, планирования, организации. Отдельные подходы и проекты в области биофизики, биохимии, фармакологии, геномики, криобиологии, иммунологии и других отраслей науки целесообразно объединить в комплексную научную программу. Геронтология должна определить стратегию для других биологических наук. Мы должны четко осознать, что главная задача научного поиска – продление жизни. Научная коллаборация даст синергетический эффект в решении задач ликвидации старения быстрее и качественнее, чем в случае нескоординированных и неконтролируемых исследований. Разница в сроках, возможно, на десятки лет, позволит сохранить жизни миллионов людей.

**Отдельные подходы
и проекты
целесообразно
объединить
в комплексную научную
программу**

Для того чтобы объединить усилия отдельных ученых, научных и медицинских учреждений, общественных и политических организаций, необходим международный центр координации этого проекта. Основные задачи, которые он должен решить:

1. Привлечение ведущих специалистов в области наук о жизни, управления и продвижения проектов.
2. Создание научной и организационной программы.
3. Разработка плана реализации этой программы.
4. Продвижение программы в обществе, деловых и политических кругах.

В России рабочая группа по разработке и продвижению комплексной программы радикальной борьбы со старением создана фондом «Наука за продление жизни» в октябре 2008 года. Этот проект уже поддержан многими российскими и зарубежными учеными.

Понятно, что для создания комплексной исследовательской программы борьбы со старением (и для проведения исследований) в разумные сроки потребуются совместные усилия многих организаций из разных стран. Такую программу следует создавать и реализовывать при широкой международной поддержке ученых, политиков, бизнесменов, общества.

Хотим обратить внимание, что большая часть данной программы должна носить именно управленческо-организационный характер. Её успешная реализация объединит ученых разных стран, интегрирует и поможет коммерциализировать промежуточные научные результаты, открывая путь для привлечения масштабного финансирования из государственных и международных источников.

**Большая часть данной
программы носит
управленческо-
организационный характер**

Мы понимаем, что борьба со старением – очень сложная задача, но человечество не раз уже решало подобные масштабные задачи. Покорение космоса, проект по расшифровке генома человека, строительные мегамасштабные проекты являются демонстрацией наших возможностей. Этот опыт придает нам уверенность в том, что столь амбициозный проект как ликвидация старения в принципе осуществим.

Мы считаем, что все действия на пути создания Программы должны быть тщательно распланированы: от выработки общей методологии для извлечения экспертных знаний до распределения исследовательских задач и финансирования между различными лабораториями.

Мы призываем учёных и организаторов поделиться своими знаниями и опытом в создании научных партнёрств, организации исследований, использовании экспертных знаний, лоббировании и управлении крупными проектами.

Контактная информация:



Фонд «Наука за продление жизни»,
119071, Москва, Ленинский пр., д. 15.

+7 495 748-69-37

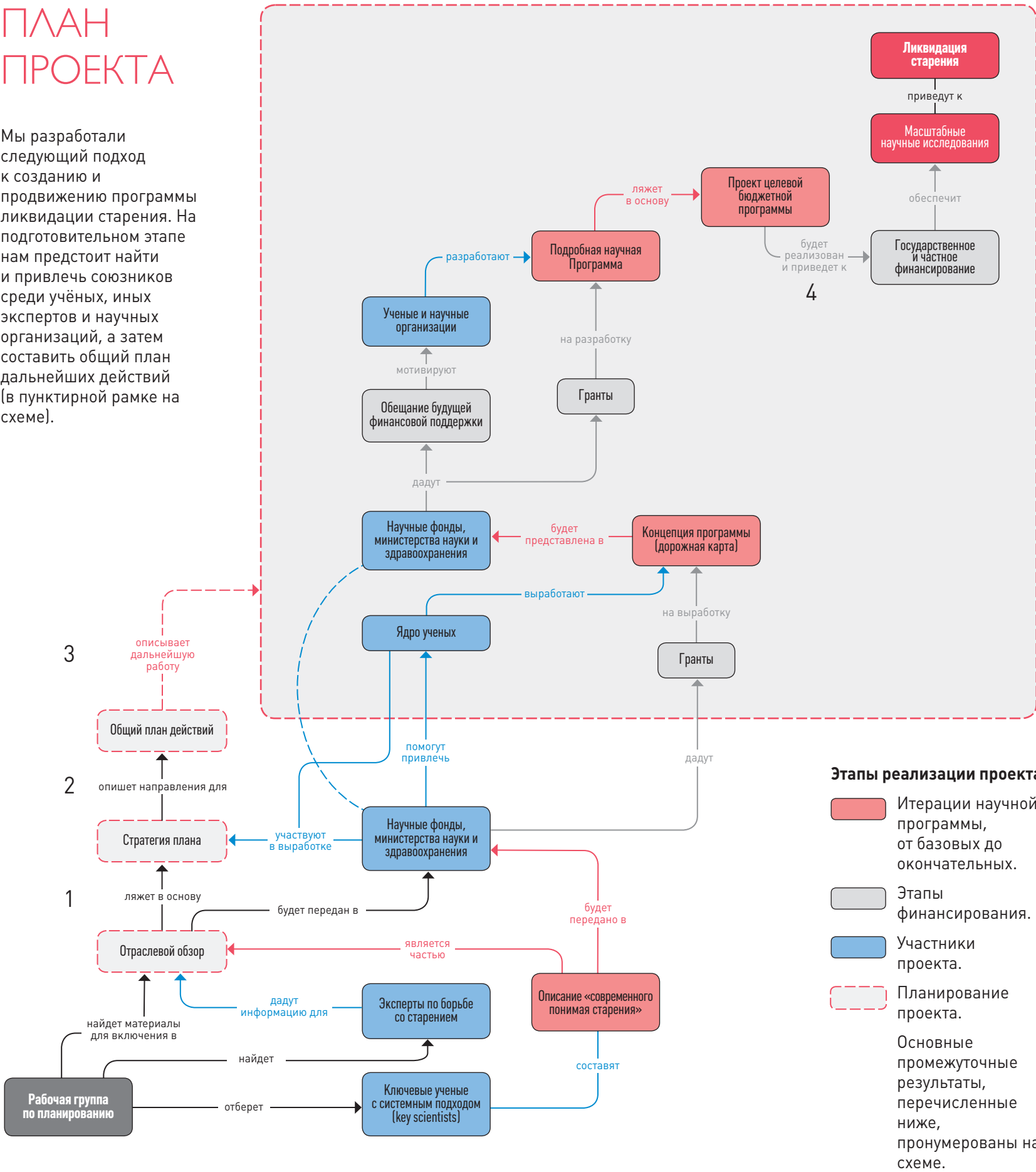
longevity.foundation@gmail.com

anti.starenie@gmail.com



ПЛАН ПРОЕКТА

Мы разработали следующий подход к созданию и продвижению программы ликвидации старения. На подготовительном этапе нам предстоит найти и привлечь союзников среди учёных, иных экспертов и научных организаций, а затем составить общий план дальнейших действий (в пунктирной рамке на схеме).



- В работе над данным проектом планируются следующие этапы:
- 1. Составление **отраслевого обзора** (описания ключевых аспектов борьбы со старением)
 - 2. Разработка **стратегии проекта**
 - 3. Создание подробного **плана действий** по реализации проекта
 - 4. Разработка **научной программы** по ликвидации старения
 - 5. Лоббирование программы

Готовую программу по ликвидации старения необходимо продвигать и лоббировать в национальных правительствах, международных организациях и объединениях, среди частных спонсоров и инвесторов.

Первый этап нашего проекта — это написание обзора ключевых аспектов борьбы со старением (по сути, отраслевой обзор) с тем, чтобы любой потенциальный партнёр, эксперт, спонсор и просто заинтересованный человек мог представить себе общую ситуацию работы в области борьбы со старением.

Присоединяйтесь к проводимым нашим Фондом дискуссиям о путях и методах борьбы со старением уже на этапе подготовки обзора и планирования проекта. Опишите свое видение данной программы, помогите пробудить интерес общества к исследованиям механизмов старения, поделитесь опытом в релевантных областях. Мы всегда открыты для сотрудничества и рады общению с единомышленниками!

ОБЗОР КЛЮЧЕВЫХ АСПЕКТОВ БОРЬБЫ СО СТАРЕНИЕМ

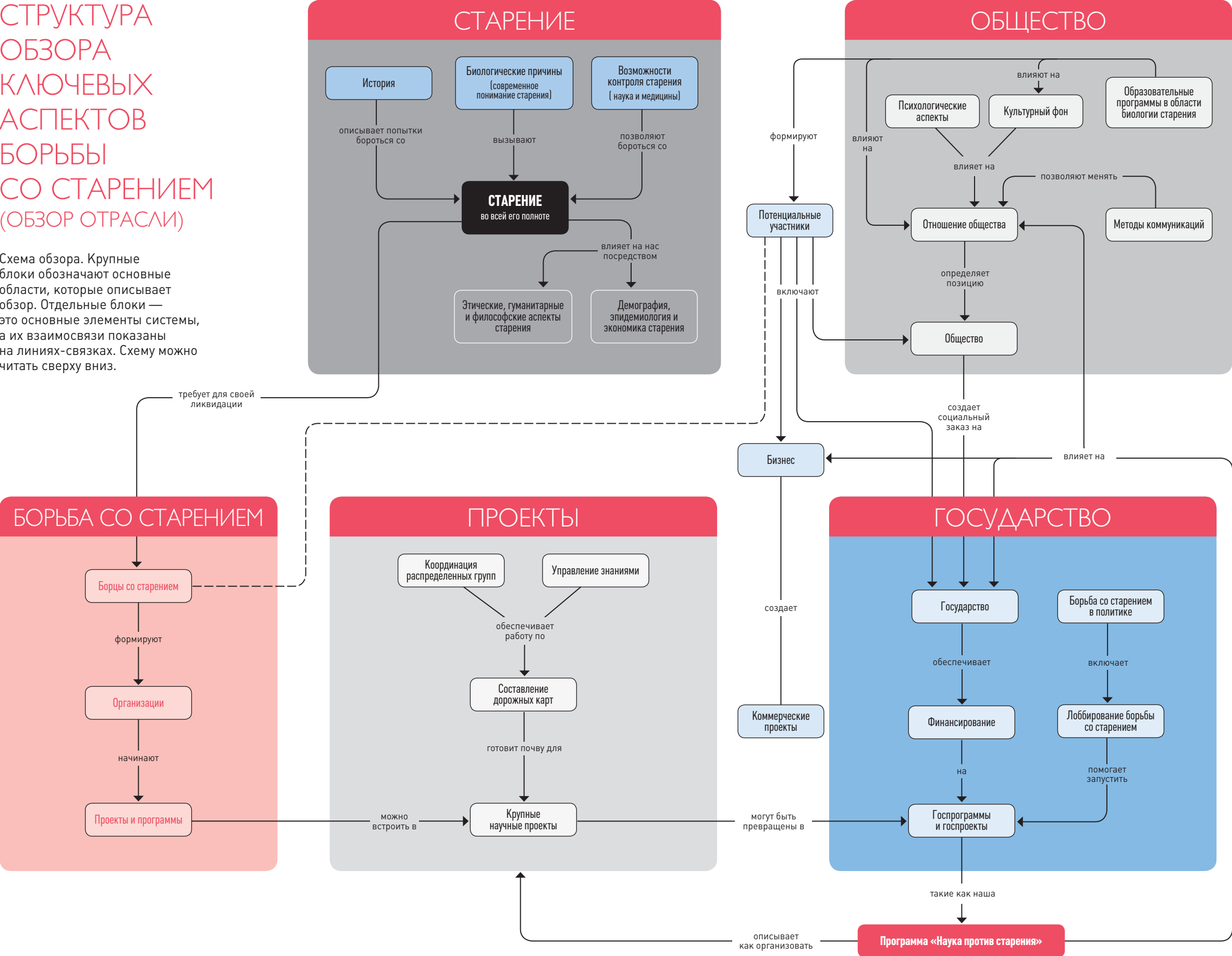
На данный момент проектная группа Фонда работает над первым важным документом — Обзором ключевых аспектов борьбы со старением. Этот документ позволит внести ясность в очень неопределённую область и даст участникам проекта базовые знания по данной теме. С помощью этого документа участники программы, эксперты, журналисты, политики и общественность смогут получить комплексное понимание всех аспектов борьбы со старением, важных для успеха проекта.

Мы призываем руководителей научных организаций, лоббистов, социологов, специалистов по PR, финансистов, методологов и всех специалистов, заинтересованных в эффективной борьбе со старением, оказывать посильную и даже интенсивную помощь проекту. Сейчас мы проводим первый раунд консультаций с экспертами по разделам обзора. Формат консультаций включает индивидуальные беседы с экспертами и рабочие сессии с привлечением нескольких (3—5) специалистов. На сессиях мы формулируем дополнительные вопросы для изучения, а собранная информация включается в обзор. В результате знания, необходимые для борьбы со старением, становятся доступными всем.

Этот документ даст участникам проекта базовые знания об области, в которой мы работаем

СТРУКТУРА ОБЗОРА КЛЮЧЕВЫХ АСПЕКТОВ БОРЬБЫ СО СТАРЕНИЕМ (ОБЗОР ОТРАСЛИ)

Схема обзора. Крупные блоки обозначают основные области, которые описывает обзор. Отдельные блоки — это основные элементы системы, а их взаимосвязи показаны на линиях-связках. Схему можно читать сверху вниз.



ПОНИМАНИЕ СТАРЕНИЯ И РАЗРАБОТКА НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ

Важным и имеющим самостоятельное значение разделом обзора является описание современного понимания старения. В этом разделе мы планируем дать целостное изложение доступных на сегодня знаний о процессах старения, его природе и особенностях старения человека. Содержание раздела будет основано на доступных сегодня научных знаниях о старении.

Подобного описания пока не существует. Как научные геронтологические работы, так и популярные статьи обычно содержат лишь перечисление отдельных гипотез старения или направлений исследований. Информация плохо структурирована, не сведена в систему.

Мы планируем работать в тесном контакте с ведущими специалистами по комплексному изучению старения, обладающими системным пониманием проблемы. Мы соберём информацию о ключевых процессах, составляющих вместе старение человека, сведём её в единую систему, отображённую на единой схеме. Степень детализации будет определяться практическими соображениями — мы планируем сделать общую схему, прежде чем углубляться в детали отдельных процессов. На данной схеме будут видны «белые пятна», где требуются дополнительные исследования, и возможности для различных вмешательств в процессы старения.

Схема «современное понимание старения» позволит донести наше видение проекта до партнёров

В этом разделе мы раскроем основные особенности старения, такие как его эволюционная природа, наличие отдельных конкретных механизмов старения, специфичность старения по видам тканей и органов, другие.

Данное описание позволит донести наше видение проекта до партнёров и экспертов.

Мы ожидаем, что оно поможет привлечь новых потенциальных участников к разработке программы.

Это описание послужит отправной точкой в разработке научной программы ликвидации старения. После первого наброска раздела «Современное понимание старения» мы начнём работу над дорожной картой к ликвидации старения (то есть, выработаем и изложим концепцию программы, описывающую основные направления исследований). Дорожная карта (roadmap) будет доработана и завершена на интерактивной научной конференции, организованной в «далемском» формате (высокоэффективные рабочие сессии проходят в Свободном университете Берлина с 1974 года под названием Далемские Конференции). Участники такой конференции не просто сделают доклады. В течение целой недели они будут работать в группах над разделами дорожной карты.

Дорожная карта, дополненная информацией о конкретных научных проектах, будет расширена и переработана в научную программу ликвидации старения. Затем мы начнём лоббирование программы на разных уровнях добиваясь ее принятия и финансирования. После этого начнётся крупномасштабный исследовательский проект, который в итоге приведёт к разработке методов и инструментов для замедления, а затем и полной ликвидации старения.

СИСТЕМА СТАРЕНИЯ: ПРОЦЕССЫ ЖИЗНИ, СТАРЕНИЯ И СМЕРТИ ЧЕЛОВЕКА И ВОЗМОЖНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА (ОБЩИЙ ВЗГЛЯД)

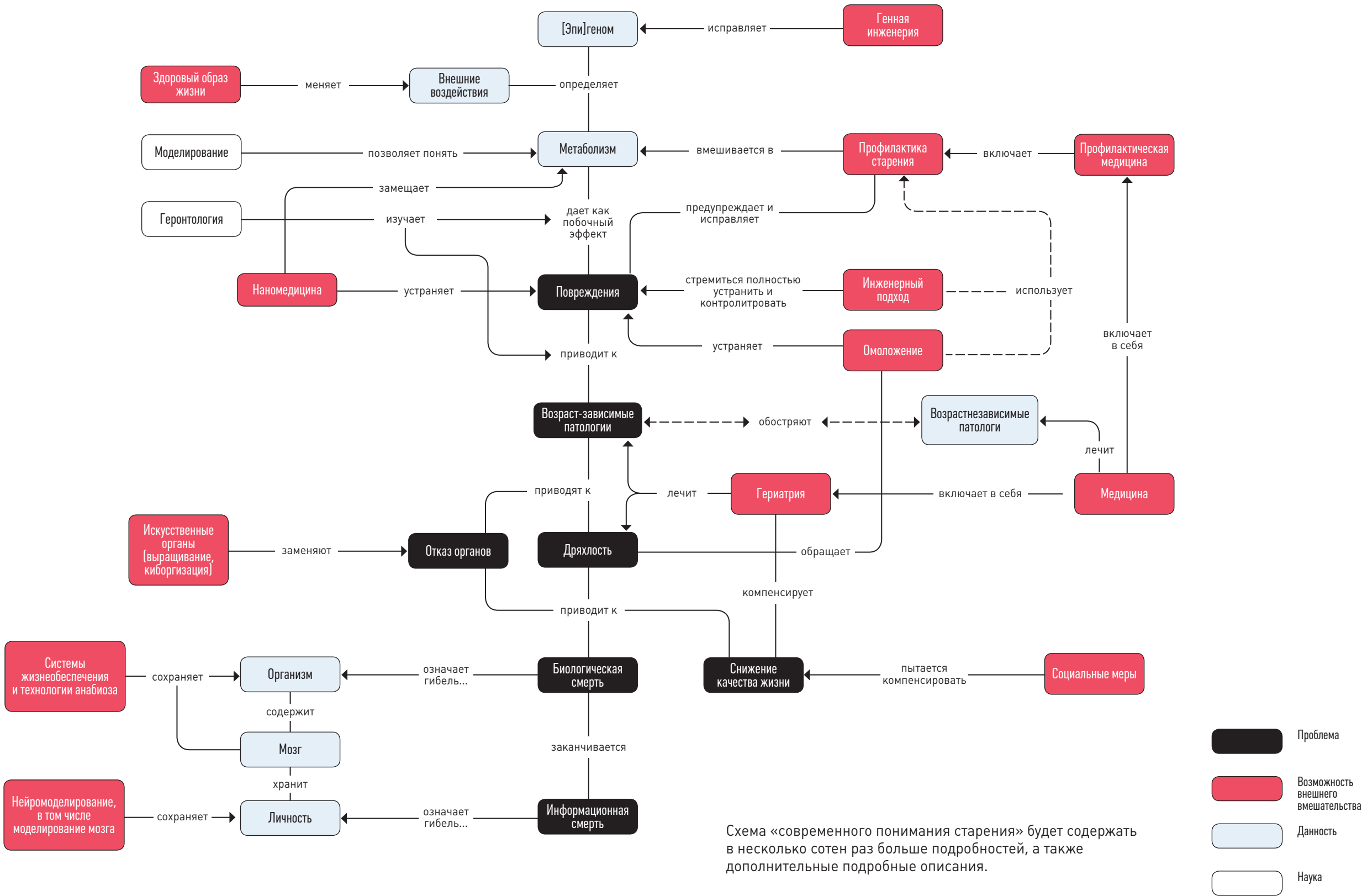


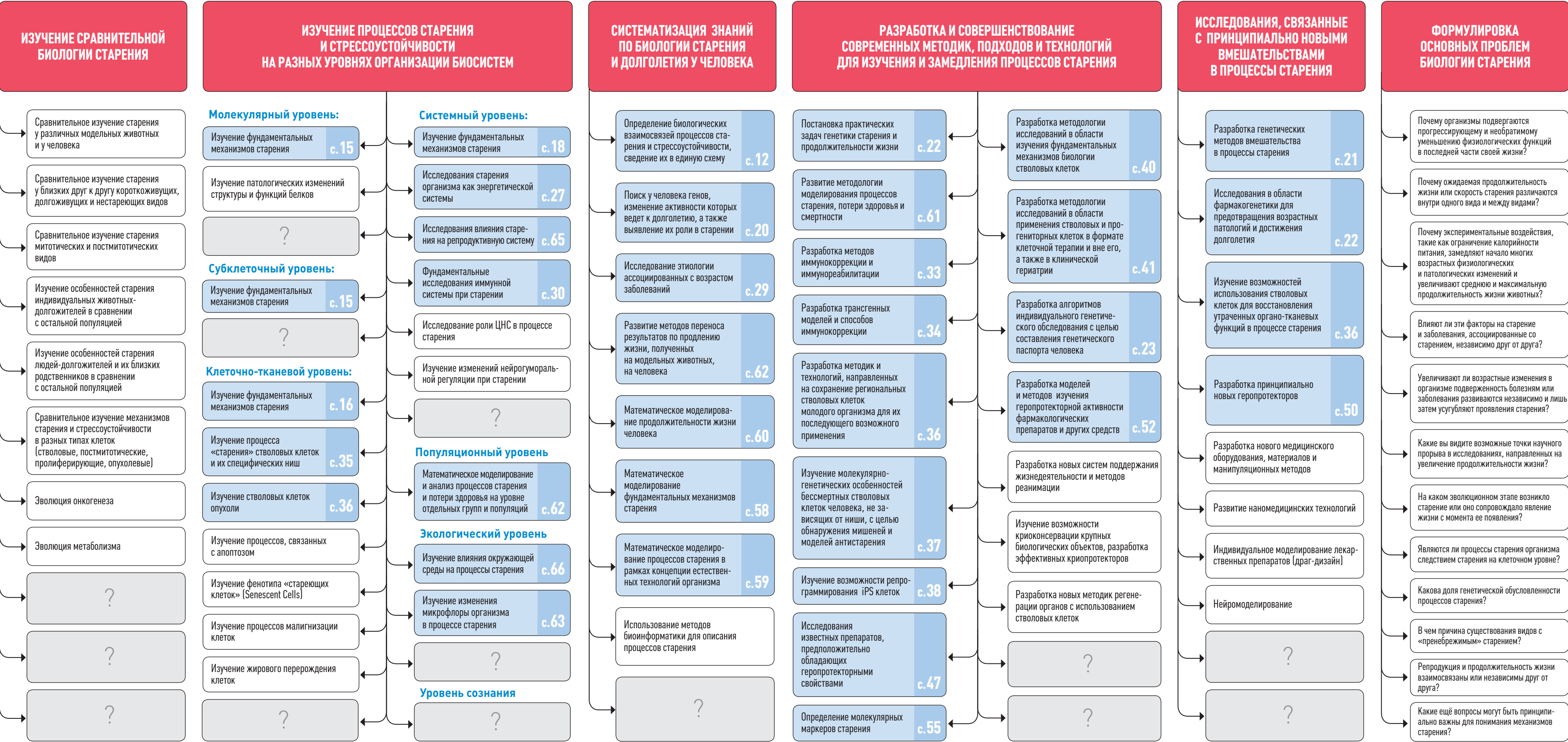
Схема «современного понимания старения» будет содержать в несколько сотен раз больше подробностей, а также дополнительные подробные описания.



Предлагаем для обсуждения, корректировки и дополнения один из подходов к составлению программы «Наука против старения», предложенный российскими учеными. По этой схеме материалы будут структурированы после того, как закончится разработка всех разделов программы.

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ПО СТРУКТУРЕ ПРОГРАММЫ
«НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ»

Отдельные предложения по этому разделу опубликованы в буклете на указанной странице
Этот раздел нуждается в разработке
Резервные разделы для развития программы



ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ПРОГРАММЫ

ГЛАВНАЯ ЦЕЛЬ

Разработка и применение научных методов для существенного продления периода здоровой жизни человека

ПРИОРИТЕТНЫЕ ЗАДАЧИ:

- Исследование фундаментальных механизмов старения
- Разработка методов вмешательства в процесс старения с целью его замедления
- Практическое применение результатов научных разработок для существенного продления периода здоровой жизни человека

ПОЭТАПНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

1. Составление комплексного междисциплинарного плана исследований механизмов старения
2. Определение необходимых форм и методов международного сотрудничества для реализации плана
3. Получение гарантий финансирования исследований за счет национальных бюджетов и частных инвесторов
4. Заключение международного соглашения о сотрудничестве в исследовании старения
5. Реализация плана, решение его приоритетных задач

ПРОГРАММА

НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ

ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Российскими учеными разработан ряд предложений по нескольким разделам программы «Наука против старения».

Будем очень признательны, если Вы примете участие в их дополнении или внесете свой вклад в развитие других научных направлений программы «Наука против старения», интересных лично для Вас.

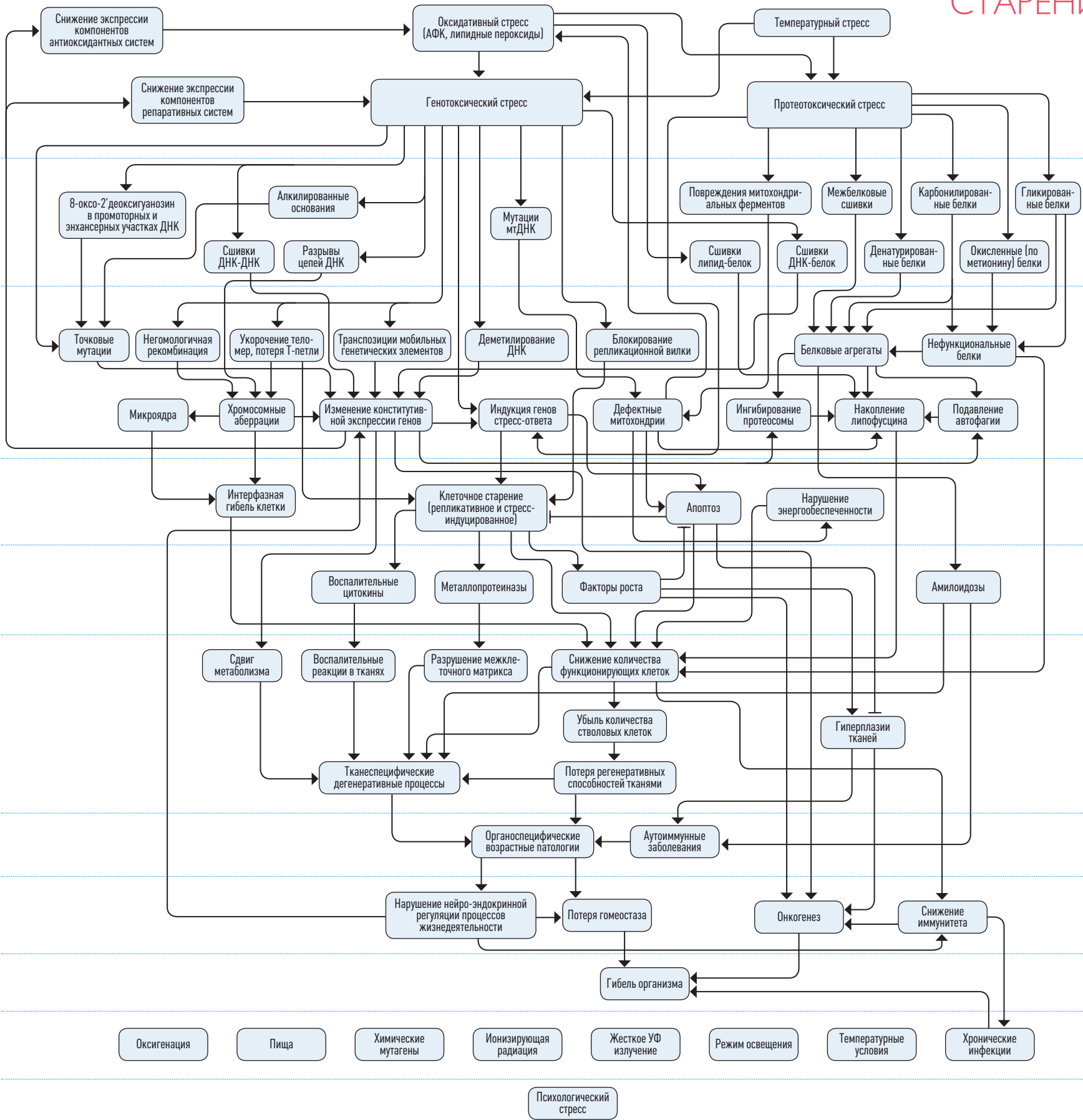
СОДЕРЖАНИЕ

Раздел 1. Фундаментальные механизмы старения	14
Раздел 2. Генетика продолжительности жизни и старения	19
Раздел 3. Метаболические аспекты старения и долголетия	26
Раздел 4. Иммунитет и старение	30
Раздел 5. Стволовые клетки и старение ..	35
Раздел 6. Использование стволовых клеток в гериатрии и геронтологии	39
Раздел 7. Медикаментозная геропротекция	47
Раздел 8. Исследования эффективности геропротекторов	51
Раздел 9. Идентификация молекулярных маркеров старения	54
Раздел 10. Математическое моделирование продолжительности жизни, долголетия и старения	57
Раздел 11. Микроэкология и старение	63
Раздел 12. Взаимосвязь старения и репродукции	65
Раздел 13. Влияние внешней среды на процессы старения	66

СТАРЕНИЕ

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
СТАРЕНИЯ И СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ

Схемы этих биологических взаимосвязей в процессе разработки программы «Наука против старения» будут дополняться и развиваться. Понимание этих взаимосвязей может стать одним из ключевых моментов для дальнейшей разработки методов замедления процессов старения в организме человека.



СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬ

Уровни интеграции биосистем

Молекулярный

Субклеточный

Клеточный

Межклеточный

Тканевой

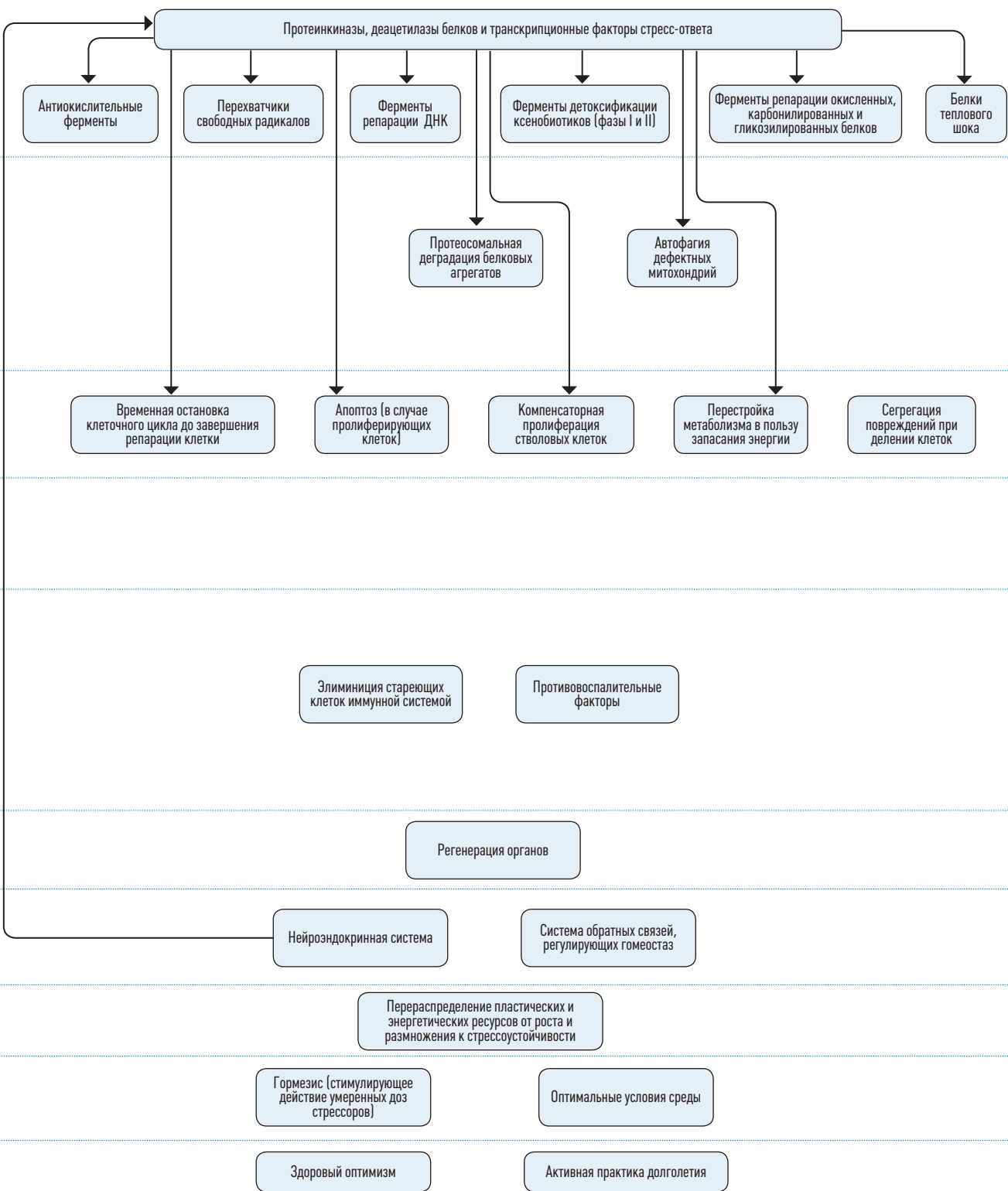
Органый

Системный

Организменный

Экологический

Психологический



Раздел 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

Наука постепенно приближается к пониманию основ процесса старения. Изучается старение на молекулярном (модификации ДНК, белков и липидов) и клеточном уровне (репликативное и стресс-индуцированное старение), роль дерегуляции апоптоза и генетической нестабильности в возрастных патологиях. Однако имеющиеся разрозненные факты часто приводят к противоречивым выводам, вклад тех или иных повреждений в старение клетки и организма постоянно пересматривается.

Для того чтобы прояснить эти вопросы, необходимы полномасштабные исследования на молекулярном, субклеточном, клеточно-тканевом и системном уровнях организации, конечная цель которых – создание всеобъемлющей математической модели старения человека, учитывающей вклад каждого фактора от молекулы до системы органов.

В настоящее время намечается переход от представлений о пассивном накоплении генетических ошибок к выявлению регуляторных эпигенетических изменений, влияющих на экспрессию генов (повреждение промоторов и энхансеров генов, деметилирование ДНК и гистонов, компенсаторный стресс-ответ).

В целом эти эпигенетические процессы уже не выглядят спонтанными, поскольку воспроизводятся от индивидуума к индивидууму (хотя и с поправкой на биологический возраст) и зачастую предшествуют возрастным проявлениям нарушения функций. Очень важно научиться отслеживать эти возрастзависимые изменения для каждого гена, входящего в состав генома человека.

Сегодня, с появлением молекулярно-генетических методов работы с культурами клеток человека, возможности картирования локусов долгожительства столетних индивидуумов и сравнения экспрессии генов различных тканей (мозга, мышц, печени, почек) стареющих и молодых индивидуумов, эта задача может быть решена. Появляется оправданный оптимизм, что разработанных подходов уже достаточно, чтобы вскоре сделать человека главным генетическим объектом при исследовании механизмов старения.

Для проведения таких исследований необходима широкомасштабная программа, которая скоординировала бы индивидуальные усилия различных научных групп, которые соприкасаются с различными аспектами старения на молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, системном и популяционном уровне в рамках биохимических, генетических, экологических, демографических и медицинских исследований.

Наличие такой всеобъемлющей программы, рассматривающей все аспекты проблемы старения, даст возможность оценить размер необходимого финансирования научных исследований. А ее реализация позволит осуществить математическое моделирование процесса старения на всех уровнях организации жизни, научиться оценивать биологический возраст индивидуума (ожидаемую продолжительность жизни) и разработать комплекс практических мер по замедлению процесса старения.

Таким образом, будут решены три задачи:

1. Изучены механизмы старения человека,
2. Решены проблемы медицины антистарения,
3. Разработаны методы достижения активного долголетия.



1.1. ИССЛЕДОВАНИЯ НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОЙ МАТЕРИИ

1.1.1. НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

1.1.1.1. Фундаментальные закономерности изменения метаболизма клетки при старении:

- 1.1.1.1.1. Характеристика «уязвимых реакций» метаболизма – точек перекреста метаболических путей
- 1.1.1.1.2. Формулировка критериев устойчивости живых систем
- 1.1.1.1.3. Поиск способов увеличения устойчивости обмена веществ при старении
- 1.1.1.1.4. Соотношение процессов устойчивости и лабильности метаболизма (механизмы биохимической адаптации)

1.1.1.2. Исследование обратимых и необратимых ошибок обмена веществ при старении

- 1.1.1.2.1. Модели in vitro
- 1.1.1.2.2. Разработка адекватных экспериментальных моделей in vivo
- 1.1.1.2.3. Метаболические цепи
- 1.1.1.2.4. Исследование порога чувствительности к факторам риска
- 1.1.1.2.5. Профессиональные болезни
- 1.1.1.2.6. Чувствительность к антропогенным факторам

1.1.1.3. Разработка адекватных биохимических моделей старения клетки и целого организма

- 1.1.1.3.1. Быстростареющие мыши и крысы в оценке действия факторов долгожительства
- 1.1.1.3.2. Пренатальная гипергомоцистеинемия

1.1.1.4. Изучение сигнальной и адаптационной функции свободных радикалов в клетке при старении

- 1.1.1.4.1. Факторы мобилизации (аутогемотерапия, радиотерапия, УФ, лазерное воздействие, температура) и начальные механизмы их действия

1.1.1.5. Исследование состояния антиоксидантной защиты тканей и клеток

- 1.1.1.5.1. Оценка интегрального антиоксидантного потенциала
- 1.1.1.5.2. Характеристика устойчивости биологических структур к индуцированному окислению
- 1.1.1.5.3. Разработка методов количественной оценки окислительного и карбонильного стресса в тканях (экспресс-методы измерения белковых карбониллов, малонового диальдегида, метилглиоксаля, гомоцистеина и др. метаболитов)

1.1.1.6. Анализ вклада повреждения белков в процессы старения и возраст-зависимые патологии, в том числе:

- 1.1.1.6.1. Окисленных аминокислотных радикалов белка (метионина, триптофана, гистидина и др.), накопление белковых карбониллов;
- 1.1.1.6.2. Межбелковых сшивков;
- 1.1.1.6.3. Активности гликозидаз и неферментативного гликирования белков.

1.1.1.7. Изучение роли спонтанных повреждений ДНК при старении:

- 1.1.1.7.1. 8-оксо-2'-деоксигуанозина в GC-богатых промоторных участках генов;
- 1.1.1.7.2. Сшивки ДНК-белок и ДНК-ДНК.

1.1.1.8. Исследование роли повреждений липидов в старении:

- 1.1.1.8.1. Диеновых конъюгатов;
- 1.1.1.8.2. Малонового диальдегида, метилглиоксаля;
- 1.1.1.8.3. Накопления липофусцина (цериоида).

1.1.2. НА СУБКЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ:

1.1.2.1. Изучение изменений в ядре при старении:

- 1.1.2.1.1. Нарушения структуры ядра (ядерной ламины, нуклеоплазмы);
- 1.1.2.1.2. Модификации гистоновых белков;
- 1.1.2.1.3. Компактизации хроматина.

1.1.2.2. Исследование возрастзависимых изменений, связанных с нарушением функции

митохондрий:

- 1.1.2.1.1. Свободные радикалы – повреждение мтДНК – свободные радикалы;
- 1.1.2.1.2. Свободные радикалы – повреждение мтДНК – нарушение энергетики клетки;
- 1.1.2.1.3. Гомоплазмии дефектных митохондрий.

1.1.2.3. Анализ старения с точки зрения систем протеолиза и аутофагии.

1.1.2.4. Изучение генетической нестабильности в качестве биомаркера и возможной причины старения:

- 1.1.2.4.1. Механизмов укорочения теломер.
 - 1.1.2.4.1.1. Реактивация теломеразы как фактор «антистарения».
- 1.1.2.4.2. Причин активации транспозиций мобильных генетических элементов.
- 1.1.2.4.3. Условий возникновения спонтанных мутаций ДНК ядра и митохондрий.
 - 1.1.2.4.3.1. Стимуляция репарации ДНК как фактор «антистарения».
- 1.1.2.4.4. Факторов, вызывающих всплеск хромосомных aberrаций:
 - 1.1.2.4.4.1. Мосты
 - 1.1.2.4.4.2. Фрагменты
 - 1.1.2.4.4.3. Транслокации
- 1.1.2.4.5. Причин анеуплоидии.
- 1.1.2.4.6. Механизмов образования микроядер.
- 1.1.2.4.7. Факторов, способствующих нарушению экспрессии генов:
 - 1.1.2.4.7.1. Процессов оксидативного повреждения промоторных областей генов;
 - 1.1.2.4.7.2. Возраст-зависимого деметилирования ДНК;
 - 1.1.2.4.7.3. Возраст-зависимого ацетилирования, фосфорилирования, метилирования, убиквитинирования, сумоилирования гистонов хроматина;
 - 1.1.2.4.7.4. Некодирующих регуляторных генетических элементов (энхансеров, сайленсеров,

инсуляторов), контролирующих экспрессию ассоциированных со старением генов;

- 1.1.2.4.7.5. Регуляторов экспрессии из группы белков Поликомб и Триторакс;
- 1.1.2.4.7.6. Малых интерферирующих РНК;
- 1.1.2.4.7.7. Регуляторов альтернативного полиаденилирования мРНК;
- 1.1.2.4.7.8. Регуляторов альтернативного сплайсинга мРНК.

1.1.3. НА КЛЕТОЧНО-ТКАНЕВОМ УРОВНЕ

1.1.3.1. Изучение клеточного старения во взаимосвязи с регенерацией тканей и со старением организма в целом:

- 1.1.3.1.1. Репликативного и сегрегационного старения пролиферирующих соматических нестволовых клеток;
- 1.1.3.1.2. Стресс-индуцированного старения стволовых клеток;
- 1.1.3.1.3. Постмитотического старения (неделяющихся) клеток.

1.1.3.2. Выявление роли апоптоза в старении организма (путей тканеспецифической дисрегуляции апоптоза):

- 1.1.3.2.1. Причин возрастного повышения вероятности апоптоза с возрастом для существенных типов клеток:
 - 1.1.3.2.1.2. Нейроны;
 - 1.1.3.2.1.3. Кардиомиоциты;
 - 1.1.3.2.1.4. Клетки скелетных мышц;
 - 1.1.3.2.1.5. Лейкоциты (Т-клетки, гранулоциты);
 - 1.1.3.2.1.6. Нейтрофилы;
 - 1.1.3.2.1.7. Мегакариоциты;
 - 1.1.3.2.1.8. Ретинальные клетки;
 - 1.1.3.2.1.9. Эндотелиоциты;
 - 1.1.3.2.1.10. Хондроциты;
 - 1.1.3.2.1.11. Нефроны.
- 1.1.3.2.2. Механизмов возрастного снижения склонности к апоптозу с возрастом для таких типов клеток как:

- 1.1.3.2.2.1. Клетки толстого кишечника;
- 1.1.3.2.2.2. Фибробласты;
- 1.1.3.2.2.3. Гепатоциты.

1.1.3.3. Изучение регуляции апоптоза для целей «антистарения»:

- 1.1.3.3.1. Исследование возможности индукции апоптоза нерепарирующихся клеток на ранних стадиях развития совместно с компенсаторной пролиферацией для замедления последующего старения тканей
- 1.1.3.3.2. Разработка методов подавления возрастзависимого апоптоза в постмитотических или слабопролиферирующих тканях

1.1.3.4. Регуляция дифференцировки и дедифференцировки клеток для изменения скорости старения:

- 1.1.3.4.1. Исследование репликативного старения в качестве возможного результата терминальной дифференцировки клеток
- 1.1.3.4.2. Поиск постулированных редумерной теорией А.М. Оловникова регуляторных структур и анализ их возможного вклада в процессы дифференцировки, морфогенеза и старения
- 1.1.3.4.3. Исследование дифференцировки клеток радиальной глии в астроциты в качестве возможной причины постмитотичности мозга и старения у млекопитающих

1.1.3.5. Регуляция пролиферации и регенерации клеток

1.1.3.6. Исследование регуляторной роли нейропептидов и природных модуляторов в возрастных изменениях функций нервной и иммунной систем и регуляции клеточных функций с помощью специфических рецепторов:

- 1.1.3.6.1. Роль глутаматных рецепторов в модуляции функционирования межнейронных цепей

- 1.1.3.6.2. Участие каннабиоидных рецепторов в противодействии старению

- 1.1.3.6.3. Влияние эндорфинов на возрастные изменения функции памяти

- 1.1.3.6.4. Исследование действия карнозина и его производных как природных геропротекторов:

- 1.1.3.6.4.1. Защита от гипергомоцистеинемии

- 1.1.3.6.4.2. Противодействие эксайтотоксическим механизмам окислительного стресса

- 1.1.3.6.4.3. Препятствование развитию нейродегенеративным изменениям в нейронах головного мозга

- 1.1.3.6.4.4. Восстановление репарационных процессов в тканях

- 1.1.3.6.4.5. Регуляция функций иммунокомпетентной системы

1.1.3.7. Поиск природных метаболитов животного происхождения, препятствующих старению:

- 1.1.3.7.1. Фармакохимия природных модуляторов животного происхождения

1.1.3.8. Исследование устойчивости к неблагоприятным факторам внешней среды:

- 1.1.3.8.1. Резервы биохимической устойчивости (шапероны и адаптогены)
- 1.1.3.8.2. Исследование природных факторов биохимической устойчивости

1.1.3.9. Особенности метаболизма «возрастной элиты» общества (пациенты старше 90 лет):

- 1.1.3.9.1. Исследование механизмов устойчивости клеток крови
- 1.1.3.9.2. Изучение гемодинамики
- 1.1.3.9.3. Лимфоциты с атипичными маркерами
- 1.1.3.9.4. Эпидемиологические исследования биологически активных факторов метаболизма

1.1.3.10. Долголетие без болезней:

- 1.2.3.10.1. Биохимические механизмы стабилизации клеточного генома
- 1.2.3.10.2. Комплексные подходы к лечению возрастных болезней

1.1.4. НА СИСТЕМНОМ УРОВНЕ

1.1.4.1. Исследование нарушения при старении нейроэндокринной функции:

- 1.1.4.1.1. Функции гипоталамуса:
 - 1.1.4.1.1.1. Циркадианных ритмов
 - 1.1.4.1.1.2. Онтогенетических часов Дильмана
- 1.1.4.1.2. Инсулинового сигналинга как механизма:
 - 1.1.4.1.2.1. Диабета II типа
 - 1.1.4.1.2.2. Увеличения соотношения жировой и мышечной ткани
- 1.1.4.1.3. Функции эпифиза:
 - 1.1.4.1.3.1. Продукция и ритм мелатонина
 - 1.1.4.1.3.2. Продукция пептидов
- 1.1.4.1.4. Функции стероидных половых гормонов как причины:
 - 1.1.4.1.4.1. Климакса
 - 1.1.4.1.4.2. Половой дисфункции

1.1.4.2. Изучение причин нарушения иммунитета при старении, ведущего к возникновению:

- 1.1.4.2.1. Восприимчивости к инфекциям
- 1.1.4.2.2. Аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит и др.)
- 1.1.4.2.3. Предрасположенности к образованию опухолей

1.1.4.3. Исследование нарушения репродуктивной способности:

- 1.1.4.3.1. Тератогенез у плода
- 1.1.4.3.2. Неспособность к деторождению

1.1.4.4. Анализ причин дегенеративных изменений при старении в тканях:

- 1.1.4.4.1. Атеросклероза

- 1.1.4.4.2. Саркопении
- 1.1.4.4.3. Кардиомиопатии
- 1.1.4.4.4. Остеопороза
- 1.1.4.4.5. Нейродегенерации
- 1.1.4.4.6. Почечной недостаточности
- 1.1.4.4.7. Недостаточности функции печени
- 1.1.4.4.8. Нарушения пищеварения

1.1.4.5. Изучение причин возрастзависимого онкогенеза

1.1.4.6. Анализ механизмов, обуславливающих синдромы ускоренного старения:

- 1.1.4.6.1. Синдрома Вернера
- 1.1.4.6.2. Синдрома Хатчинсона-Джилфорда
- 1.1.4.6.3. Синдрома Кокейна
- 1.1.4.6.4. Атаксии-телангиэктазии
- 1.1.4.6.5. Пигментной ксеродермы
- 1.1.4.6.6. Анемии Фалькони
- 1.1.4.6.7. Синдрома Ротмунда-Томпсона
- 1.1.4.6.8. Синдрома Блума
- 1.1.4.6.9. Синдрома поломок Ниджмеджена
- 1.1.4.6.10. Трихотриодистрофии
- 1.1.4.6.11. Врожденного дискератоза

1.1.4.7. Поиск биомаркеров старения в качестве:

- 1.1.4.7.1. Маркеров биологического возраста,
- 1.1.4.7.2. Предикторов долгожительства.

Раздел 2

ГЕНЕТИКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И СТАРЕНИЯ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Поиск генов долгожительства у модельных животных (нематод, дрозофил, мышей) – наиболее успешное и обнадеживающее на данный момент направление. Именно благодаря открытию долгоживущих мутантов современный этап развития геронтологии ознаменован сменой научной парадигмы старения как пассивного механического износа на представления о комплексе регуляторных эпигенетических изменений, определяющих возрастную динамику экспрессии определенных групп эволюционно-консервативных генов. Успехи – продление в 2008 году жизни нематодам и клеткам дрожжей в 10 раз, дрозофилам и мышам – в 2 раза. В данном направлении можно выделить следующие перспективные разделы: Обнаружение новых генов долгожительства у разных моделей (скрининг делеций, гипоморфных мутаций и сверхэкспрессии генов, приводящих к долгожительству, а также QTL-анализ).

Доказательство эволюционно-консервативной роли ортологов генов долгожительства (поиск генов долгожительства, аналогичных открытым у дрожжей или нематод – у дрозофил и мышей). Такое доказательство для более близких к человеку, но долгоживущих моделей (мышей и крыс) требует использования (и отработки новых) биомаркеров старения (анализа динамики биомаркеров у разных возрастных групп), т.к. классические эксперименты на выживаемость данных животных неоправданно длительные.

Подтверждение ассоциации с семейным долгожительством у человека аллельных вариантов ортологов вновь открываемых геронтогенов (популяционно-генетический анализ у 90-100-летних индивидуумов).

Как известно, многие гены кодируют ферменты, которые участвуют в жизни клетки – обуславливают метаболизм, дыхание, синтез веществ, и уже эти ферменты можно регулировать фармакологическими методами. Наша задача – подобрать вещества (в будущем – лекарства), которые будут регулировать именно те ферменты, которые кодируются известными нам генами долгожительства. Таким образом, генетические методы будут развиваться на новом, фармакологическом уровне (фармакогенетика).

Ближайшими задачами генетики старения и продолжительности жизни являются:

- дальнейшие исследования в области сравнительной генетики старения;
- поиск эффективных биомаркеров старения;
- выявление генетических механизмов действия замедляющих старение фармакологических препаратов и биодобавок;
- анализ полиморфизмов генов долгожительства и возрастзависимых заболеваний у человека;
- определение генных сетей, обуславливающих механизмы внешнесредового влияния на продолжительность жизни (калорийности пищи, светового режима и др.). По-видимому, наибольшего эффекта увеличения продолжительности жизни возможно будет добиться одновременной регуляцией (генетическими и фармакологическими методами) сразу нескольких генных сетей, контролирующих продолжительность жизни.

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

2.1. НАПРАВЛЕНИЯ ПОИСКА ГЕНОВ, ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ КОТОРЫХ ВЕДЕТ К ДОЛГОЛЕТИЮ

2.1.1. В модельных исследованиях на культурах клеток:

- 2.1.1.1. На модели дрожжевых клеток:
 - 2.1.1.1.1. Репликативное долгожительство;
 - 2.1.1.1.2. Хронологическое долгожительство.
- 2.1.1.2. В культурах клеток млекопитающих и человека:
 - 2.1.1.2.1. Репликативная продолжительность жизни;
 - 2.1.1.2.2. Выживаемость клеток в стационарной фазе.

2.1.2. У модельных животных *in vivo*:

- 2.1.2.1. QTL-анализ;
- 2.1.2.2. Гипоморфные мутации;
- 2.1.2.3. Делеции;
- 2.1.2.4. Сверхэкспрессия.

2.1.3. Сравнительная биология старения у групп живых существ, характеризующихся «пренебрежимым» старением:

- 2.1.3.1. Возрастзависимая динамика экспрессии генов в различных тканях у следующих видов:
 - 2.1.3.1.1. *Strongylocentrotus franciscanus* (красный морской еж)
 - 2.1.3.1.2. *Homarus americanus* (североатлантический омар)
 - 2.1.3.1.3. *Arctica islandica* (исландская циприна)
 - 2.1.3.1.4. *Sebastes aleutianus* (морской окунь алеутский)
 - 2.1.3.1.5. *Hoplostethus atlanticus* (атлантический большеголов)
 - 2.1.3.1.6. *Alloctytus verrucosus* (глубоководный солнечник-аллоцит)
 - 2.1.3.1.7. *Acipenser fulvescens* (американский озерный осётр)
 - 2.1.3.1.8. *Bufo americanus* (американская жаба)
 - 2.1.3.1.9. *Geochelone nigra* (гигантская галапагосская черепаха)

- 2.1.3.1.10. *G. gigantea* (исполинская черепаха)
- 2.1.3.1.11. *Terrapene carolina* (каролинская коробчатая черепаха)
- 2.1.3.1.12. *Emydoidea blandingii* (пресноводная черепаха Блэндинга)
- 2.1.3.1.13. *Chrysemys picta* (черепаха расписная)
- 2.1.3.1.14. *Heterocephalus glaber* (голый землекоп)
- 2.1.3.1.15. Долгоживущие матки социальных насекомых (пчел, термитов, ос, муравьев)
- 2.1.3.1.16. *Pinus longaeva* (сосна долговечная)
- 2.1.3.1.17. *Sequoiadendron giganteum* (секвойадендрон гигантский)

- 2.1.3.2. Сравнение активности генов долголетия у видов с альтернативными формами онтогенеза:
 - 2.1.3.2.1. Рабочие особи и матки общественных насекомых
 - 2.1.3.2.2. Свободноживущие и паразитические формы у нематоды *Strongyloides ratti*
 - 2.1.3.2.3. Репродуктивная и диапаузная формы *C. elegans*
 - 2.1.3.2.4. Сезонные формы у бабочки *Bicyclus anynana*

2.1.4. У человека:

- 2.1.4.1. Изучение полиморфизма единичных нуклеотидов у групп людей с различной продолжительностью жизни.
- 2.1.4.2. Лонгитюдное (долговременное) исследование пар сибсов (близких родственников) среднего возраста, дискордантных (различающихся), либо конкордантных (сходных) по скорости снижения разнообразных физиологических функций с последующим сопоставлением полученных результатов с данными о долголетию изученных индивидов.
- 2.1.4.3. Картирование локусов долголетия у представителей семей долгожителей.
- 2.1.4.4. Поиск аллельных вариантов генов, обуславливающих экстраординарное продление жизни людей (90-100 лет).

- 2.1.4.5. Сравнение экспрессии генов различных тканей (мозга, мышц, печени, почек) стареющих и молодых индивидуумов для поиска генов, обуславливающих тканеспецифические механизмы старения.

2.2 АНАЛИЗ У ЧЕЛОВЕКА ЭВОЛЮЦИОННО-КОНСЕРВАТИВНОЙ РОЛИ ГЕНОВ ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТИ, ВЫЯВЛЕННЫХ У ЖИВОТНЫХ

2.2.1. Генов-«переключателей» онтогенетических программ (отвечают за восприятие и передачу внешнесредовых и эндогенных сигналов в организме), вовлеченных в сигналинг:

- 2.2.1.1. Инсулина/IGF-1;
- 2.2.1.2. Гормона роста;
- 2.2.1.3. Гена Klotho;
- 2.2.1.4. Липофильных (тиреоидных и стероидных) гормонов.

2.2.2. Генов-«медиаторов» стрессоустойчивости:

- 2.2.2.1. Фосфоинозитол-3-киназы;
- 2.2.2.2. TOR-киназы;
- 2.2.2.3. Серин/треониновых протеинкиназ;
- 2.2.2.4. Фосфатазы PTEN;
- 2.2.2.5. Деацетилаз семейства сиртуинов;
- 2.2.2.6. Протеинкиназы JNK;
- 2.2.2.7. Протеинкиназы MST-1;
- 2.2.2.8. Транскрипционного фактора Nrf2/SKN-1;
- 2.2.2.9. Транскрипционного фактора FOXO;
- 2.2.2.10. Транскрипционного фактора HSF-1.
- 2.2.2.11. Транскрипционного фактора NF-kB.

2.2.3. Генов-«эффекторов» стресс-устойчивости:

- 2.2.3.1. Супероксиддисмутазы;
- 2.2.3.2. Каталазы;
- 2.2.3.3. Метионин-R-сульфоксидредуктазы;
- 2.2.3.4. Белков теплового шока;
- 2.2.3.5. Компонентов протеосомы;
- 2.2.3.6. Белков автофагии;
- 2.2.3.7. Белков врожденного иммунитета;

- 2.2.3.8. Факторов детоксификации ксенобиотиков;
- 2.2.3.9. Ферментов репарации ДНК.

2.2.4. Генов «жизнеспособности» клетки, контролирующих гены «домашнего хозяйства»:

- 2.2.4.1. GATA-транскрипционные факторы

2.2.5. Генов-регуляторов онкосупрессии, клеточного старения и апоптоза:

- 2.2.5.1. p53
- 2.2.5.2. pRB
- 2.2.5.3. p21
- 2.2.5.4. p16^{Ink4a};
- 2.2.5.5. p19^{Arf};

2.2.6. Генов, участвующих в функционировании митохондрий:

- 2.2.6.1. Генов, кодирующих компоненты электрон-транспортной цепи;
- 2.2.6.2. Генов ферментов цикла трикарбоновых кислот;
- 2.2.6.3. Генов расслабляющих белков;
- 2.2.6.4. Генов митохондриальной ДНК полимеразы;
- 2.2.6.5. Генов, отвечающих за митохондриально-ядерное взаимодействие;
- 2.2.6.6. Генов мтДНК

2.3. НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ

2.3.1. Коррекция неблагоприятных для долгожительства аллельных вариантов генов генно-инженерными методами.

2.3.2. Поиск методов регуляции активности старение-ассоциированных генов:

- 2.3.2.1. Изменение степени метилирования последовательности ДНК;
- 2.3.2.2. Изменение степени ковалентной модификации гистонов (ацетилирования/ деацетилирования и др.);
- 2.3.2.3. РНК-интерференция;

2.3.2.4. Регуляция альтернативного сплайсинга и полиаденилирования.

2.3.3. Тканеспецифическая коррекция возрастзависимого изменения экспрессии генов:

- 2.3.3.1. в ЦНС;
- 2.3.3.2. в печени;
- 2.3.3.3. в поджелудочной железе;
- 2.3.3.4. в почках;
- 2.3.3.5. в сердце;
- 2.3.3.6. в сосудах;
- 2.3.3.7. в др. критически важных органах.

2.3.4. Перепрограммирование ядер дифференцированных клеток для возвращения некоторым из них свойств плюрипотентных стволовых клеток.

2.3.5. Коррекция изменений, предрасполагающих к возникновению клеточного старения:

- 2.3.5.1. Реактивация теломеразы в пролиферирующих клетках на фоне стимулирования активности нормальных вариантов гена p53 или других онкосупрессоров.

2.3.6. Стимуляция механизмов самовосстановления клетки в старом возрасте:

- 2.3.6.1. Генов антиоксидантной защиты
- 2.3.6.2. Генов репарации ДНК
- 2.3.6.3. Генов детоксификации
- 2.3.6.4. Белков теплового шока
- 2.3.6.5. Генов автофагии
- 2.3.6.6. Генов протеосомы
- 2.3.6.7. Сиртуинов
- 2.3.6.8. GATA-транскрипционных факторов
- 2.3.6.9. Транскрипционных факторов FOXO
- 2.3.6.10. АМФ-зависимой киназы

2.4. НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ВОЗРАСТНЫХ ПАТОЛОГИЙ И ДОСТИЖЕНИЯ ДОЛГОЛЕТИЯ

2.4.1. Поиск геропротекторов, снижающих риск возрастзависимых

заболеваний и способствующих радикальному продлению жизни, и изучение механизмов их действия:

2.4.1.1. Адаптогены

2.4.1.2. Биорегуляторы:

- 2.4.1.2.1. Пептидные биорегуляторы (Эпиталон, Вилон и др.)
- 2.4.1.2.2. Олигопептиды
- 2.4.1.2.3. Мелатонин
- 2.4.1.2.4. Карнозин
- 2.4.1.2.5. Фитоэксдистероиды
- 2.4.1.2.6. Новые биорегуляторы на основе природных соединений и их синтетические аналоги.

2.4.1.3. Антиоксиданты:

- 2.4.1.3.1. Природные полифенолы и флавоноиды (Ресвератрол, Лигнаны, Куркумин, Кверцетин, Силамарин);
- 2.4.1.3.2. Ионы Скулачева;
- 2.4.1.3.3. Новые антиоксиданты на основе природных соединений и их синтетических аналогов (перехватчики свободных радикалов или стимуляторы экспрессии генов детоксификации).

2.4.1.4. Механизмы заместительной гормональной терапии

2.4.1.5. Соединения, влияющие на механизмы, вовлеченные в процессы старения:

- 2.4.1.5.1. Поиск низкомолекулярных регуляторов;
- 2.4.1.5.2. Разработка пептидов, блокирующих определенные ферменты («синтетические» мутации)

2.4.1.6. Горметины (индукторы умеренного стресс-ответа в целях тренировки защитных систем)

2.5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ ГЕНЕТИКИ СТАРЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

2.5.1. Скрининг генов продолжительности жизни человека:

- 2.5.1.1. Составление базы данных генов продолжительности жизни животных, имеющих гены-ортологи у человека.
- 2.5.1.2. Каталогизация локусов и аллельных вариантов генов, обеспечивающих

семейное долгожительство у человека (90 лет и более). SNP-анализ.

- 2.5.1.3. Каталогизация полиморфизмов, ассоциированных с конкретными возрастзависимыми заболеваниями.
- 2.5.1.4. Создание базы данных, отражающей повсеместную и тканеспецифичную возрастзависимую динамику активности генов.
- 2.5.1.5. Картирование воспроизводимых возрастзависимых эпигенетических изменений (метилование ДНК, изменение гистоновых кодов) для каждого гена и регуляторного элемента различных тканей человека.

2.5.2. Скрининг генетических биомаркеров старения

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

- 2.5.2.1. Выявления латентных стадий старения, предшествующих явным функциональным нарушениям.
- 2.5.2.2. Прогноза ожидаемой продолжительности жизни (определение биологического возраста).
- 2.5.2.3. Выбора необходимых процедур коррекции возрастзависимого изменения экспрессии генов.

2.5.3. Регуляция генов продолжительности жизни человека:

- 2.5.3.1. Перепрограммирование геномов определенных типов дифференцированных клеток для возвращения им свойств плюрипотентных стволовых клеток *in vivo*.
- 2.5.3.2. Создание технологических подходов для селекции и элиминации ослабленных (быстро стареющих) вариантов клеток и стимуляции компенсаторной пролиферации устойчивых вариантов.
- 2.5.3.3. Реактивация теломеразы в клетках, склонных к репликативному старению, на фоне повышенной активности нормальных вариантов генов онкосупрессоров p53; p16 или ARF.
- 2.5.3.4. Отработка способов тканеспецифического введения определенных аллелей генов

долгожительства (с помощью генетических векторов ретровирусной или иной природы).

- 2.5.3.5. Коррекция неблагоприятных для долгожительства аллельных вариантов генов:
 - 2.5.3.5.1. направленный мутагенез этих генов (например, индукция гипоморфных или доминантно-негативных соматических мутаций);
 - 2.5.3.5.2. регуляция их энхансеров (в том числе тканеспецифичных);
 - 2.5.3.5.3. РНК-интерференция их продуктов.
- 2.5.3.6. Получение фармакологических регуляторов экспрессии генов продолжительности жизни.
- 2.5.3.7. Поиск низкомолекулярных веществ, способных направленно модифицировать активность белков, кодируемых генами продолжительности жизни.
- 2.5.3.8. Создание специфичных регуляторных пептидов-ингибиторов для белков, кодируемых генами продолжительности жизни (индукция «синтетических мутаций»).
- 2.5.3.9. Выработка технологических подходов для тканеспецифической регуляции экспрессии генов в целом (изменение степени метилирования ДНК, модификация гистонов, регуляция альтернативного сплайсинга и полиаденилирования, РНК-интерференция).
- 2.5.3.10. Тканеспецифическое регулирование активности генов клеточного старения (p21, p16, ARF).
- 2.5.3.11. Поиск методов коррекции возрастзависимого изменения экспрессии генов с помощью диеты, БАДов и оптимизации условий внешней среды (физической и психической нагрузки, светового и температурного режимов).

2.6 РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ИНДИВИДУАЛЬНОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ (СОЗДАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПАСПОРТА ЧЕЛОВЕКА)

- 2.6.1. Разработка нанобиочипов для идентификации генов-кандидатов

долгожительства и исследования аллельных вариантов генов наиболее частых хронических заболеваний (остеопороз, бронхиальная астма, тромбофилия, гипертония, диабет, ожирение, атеросклероз, хронические болезни легких и др.):

- 2.6.1.1. Создание коллекции ДНК больных с наиболее частыми тяжелыми наследственными заболеваниями (не менее 2000 образцов на одно заболевание) и репрезентативных групп заведомо здоровых индивидуумов (не менее 1000);
- 2.6.1.2. Проведение идентификации всех генов-кандидатов и анонимных генетических локусов соответствующих болезней путем общегеномного скрининга аллельных ассоциаций согласно технологии НарМар в сочетании с гибридизационными чипами высокой плотности SNP (однонуклеотидные замены).
- 2.6.1.3. Разработка на основании полученных данных диагностических биочипов, удобных для массовой диагностики наследственной предрасположенности к тяжелым хроническим заболеваниям – основным причинам инвалидизации и сокращения продолжительности жизни человека.

2.6.2. Общегеномный поиск генов-кандидатов долгожительства, а так же сравнительный популяционный анализ динамики частот редких (функционально неполноценных) аллелей генов сердечно-сосудистой и костной систем, а так же генов системы детоксикации, свертывания крови, липидного и углеводного обмена в разных возрастных группах, включая новорожденных и лиц старческого возраста:

- 2.6.2.1. Создание коллекции образцов ДНК долгожителей, лиц среднего возраста и новорожденных (около 1000 образцов в каждой группе)
- 2.6.2.2. Сравнение между собой генетических профилей лиц разного возраста с целью идентификации новых генов-

кандидатов и анонимных ДНК локусов, ассоциированных с долгожительством

- 2.6.2.3. Сравнение идентифицированных генов долгожительства с аналогичными у других млекопитающих;
- 2.6.2.4. Отработка на биологических моделях методов направленной регуляции экспрессии генов долгожительства с помощью геропротекторов, пищевых добавок и методов генной терапии.
- 2.6.3. Сопоставление основных биохимических и функциональных показателей органов и тканей с экспрессионной активностью полиморфных вариантов генов соответствующих систем жизнеобеспечения у здоровых индивидуумов и у пациентов с различными частыми хроническими заболеваниями:

- 2.6.3.1. Отработка метода анализа экспрессионных профилей генов-долгожительства и генов-кандидатов тяжелых хронических заболеваний в различных тканях у долгожителей и у лиц с хроническими заболеваниями
- 2.6.3.2. Сравнение экспрессионных профилей изученных генов-кандидатов с результатами биохимических, физиологических и других лабораторных тестов для уточнения взаимоотношений генотип-фенотип и объективизации критериев идентификации слабого метаболического звена у исследованных индивидуумов

2.6.4. Разработка показателей комплексной (генетической, биохимической, функциональной) оценки биологического возраста разных органов, тканей и систем организма:

- 2.6.4.1. Разработка показателей оценки в опытах на биологических моделях;
- 2.6.4.2. Отработка схемы комплексной (лекарственной, пищевой, генно-инженерной) коррекции функций слабого метаболического звена.

2.6.5. Разработка алгоритмов индивидуального обследования, позволяющих совмещать особенности индивидуального генома с уже известными подходами и методами продления жизни и активного долголетия (ограничение калорийности питания, полноценная персонифицированная диета, антистрессовая терапия, фитнес и занятия спортом).

2.6.6. Разработка нанобиочипов (на основании результатов генетического тестирования и данных фармакогенетики) для тестирования особенностей индивидуальной чувствительности к некоторым лекарственным препаратам, в том числе к геропротекторам и биологически активным добавкам с целью подбора оптимальной дозировки при лекарственной терапии и достижения максимальной продолжительности жизни.

2.6.7. Проведение сравнительного ретроспективного и проспективного анализа генетического тестирования наследственной предрасположенности новорожденных в семьях высокого риска к некоторым частым мультифакториальным болезням (бронхиальная астма, диабет, ожирение и др.):

2.6.7.1. Создание генетического паспорта новорожденного (по результатам ретроспективных генетических исследований лиц с тяжелыми мультифакториальными болезнями);

2.6.7.2. Раннее досимптоматическое выявление детей с наследственной предрасположенностью к мультифакториальным болезням (на основании проспективного генетического анализа в семьях высокого риска данной патологии) с целью профилактики хронических заболеваний.

2.6.8. Создание генетического паспорта долгожителя:

2.6.8.1. Разработка в эксперименте,

2.6.8.2. Уточнение в клинических исследованиях;

2.6.8.3. Оценка возможности направленного воздействия на экспрессию генов долголетия и генов старения с помощью геропротекторов, биологически активных добавок (олигопептидов), гормонов, а также методов генной регуляции (интерференционные РНК) с целью достижения максимальной продолжительности жизни.

2.6. 9. Создание обобщенного генетического паспорта здоровья и долголетия, совмещающего результаты тестирования наследственной предрасположенности к мультифакториальным болезням с данными тестирования генов старения и долголетия (с помощью методов биоинформатики и компьютерного программирования).

2.6.10. Разработка компьютеризированного варианта индивидуальной генетической программы активного долголетия и максимальной продолжительности жизни на основании обобщенного генетического паспорта здоровья и долголетия.

Раздел 3

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С возрастом снижается потребление кислорода клетками – это факт. Но почему это происходит? Для ответа на этот вопрос необходимо всестороннее исследование. Понятно, что снижение потребления кислорода является следствием неких процессов, развивающихся в организме при старении. На это могут быть следующие причины:

- структурно-функциональные перестройки митохондрий,
- снижение митохондриального окисления за счет иных причин;
- старение эритроцитов (снижение их обновляемости) – причина в дисфункции костного мозга или нарушении эритропоэза (созревание эритроцитов из клеток-предшественников);
- возможны компенсаторные реакции – увеличение выработки активных форм кислорода вне митохондрии, так как они являются дополнительным источником энергии. Тогда надо рассматривать возрастной окислительный стресс как адаптацию;
- энергетические субстраты (глюкоза и жирные кислоты) окисляются кислородом в митохондриях (аэробное окисление), снижается окисление – снижается потребление этих субстратов, но может быть и наоборот;
- усиление роли пероксисом (перекисное окисление), которые окисляют жирные кислоты кислородом помимо митохондрий. Это тоже адаптивная реакция, но уже на избыток жирных кислот в клетке.

Есть предположение, что именно избыток в околоклеточном пространстве такого энергетического субстрата, как жирные кислоты, приводит ко всем этим изменениям. Этот

избыток – следствие возраста, он приводит к изменению внутренней среды организма, к которому организм начинает приспосабливаться. Окислительный стресс и снижение потребления кислорода являются адаптивными механизмами, с помощью которых организм как раз и приспосабливается к новой гомеостатической ситуации.

При старении происходит нарушение гомеостаза глюкозы и жирных кислот. Это факт. Но почему это происходит? Нарушение гомеостаза глюкозы – причина развития диабета пожилых (диабет 2-го типа). Нарушение гомеостаза жирных кислот приводит к жировому перерождению тканей. В чем причина нарушения гомеостаза этих субстратов? Если ученые смогут найти ответ на этот вопрос, будет установлена причина старения любого организма как самоподдерживаемой функциональной системы.

Для этого необходимо исследовать:

1. Гены, регулирующие метаболизм энергетических субстратов. Выявить их взаимосвязь – создать генные сети.
2. Механизмы распределения субстратов и поддержания их гомеостаза с наложением метаболической схемы на генную сеть.
3. Возрастную дисфункцию жировой ткани.
4. Метаболизм холестерина, теснейшим образом связанный с метаболизмом энергетических субстратов.
5. Влияние изменения метаболизма энергетических субстратов на репродуктивную функцию.
6. Изучение взаимосвязей в цепочке: нарушение (отсутствие) гомеостаза жирных кислот – окислительный стресс – угасание репродуктивной функции – гиперхолестеринемия и инсулинорезистентность (развитие патологического процесса или адаптация) – окончание функционирования информационной системы – смерть.

Для комплексного изучения этих процессов необходима широкомасштабная исследовательская программа.



3.1. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА КАК ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

3.1.1. Исследование причин возрастного снижения потребления кислорода

- 3.1.1.1. Исследование потребления кислорода на клеточном уровне:
 - 3.1.1.1.1. Анализ структурно-функциональных изменений митохондрий:
 - 3.1.1.1.1.1. Перестройка митохондриального генома;
 - 3.1.1.1.1.2. Перестройка дыхательной цепи;
 - 3.1.1.1.1.3. Изменение связи с клеточным ядром;
 - 3.1.1.1.1.4. Пролиферация митохондрий.
 - 3.1.1.1.2. Изучение внемитохондриального окисления:
 - 3.1.1.1.2.1. Пероксисомы, их образование и функции;
 - 3.1.1.1.2.2. Цитоплазматические оксидазы;
 - 3.1.1.1.2.3. Система регуляции антиоксидантной защиты
 - 3.1.1.1.2.4. Активные формы кислорода как дополнительный источник энергии
- 3.1.1.2. Исследование потребления кислорода на уровне организма:
 - 3.1.1.2.1. Разработка методов оценки степени оксигенации тканей в покое и при физической нагрузке;
 - 3.1.1.2.2. Разработка методов оценки уровня потребления энергетических субстратов в покое и при физической нагрузке;
 - 3.1.1.2.3. Определение возрастного лимита физической нагрузки.

3.1.2. Исследование возрастных изменений нейрогуморальной регуляции гомеостаза энергетических субстратов

- 3.1.2.1. Исследование роли гипоталамуса в коллапсе гомеостаза жирных кислот – Исследование возрастных нарушений в системе АПУД

- 3.1.2.2. Изучение возрастных изменений в функционировании жировой ткани как эндокринного органа.
- 3.1.2.3. Изучение изменения внутренней среды организма при старении, ее связь с гормональной дисрегуляцией
- 3.1.2.4. Исследование причин возрастного стресса, его последствий и механизмов адаптации

3.1.3. Исследование старения как адаптации к изменениям внутренней среды организма

- 3.1.3.1. Исследование возрастного окислительного стресса:
 - 3.1.3.1.1. Липотоксичность как следствие нарушения гомеостаза жирных кислот:
 - 3.1.3.1.1.1. Образование липофусцина;
 - 3.1.3.1.1.2. Снижение синтеза белка;
 - 3.1.3.1.1.3. Апоптоз;
 - 3.1.3.1.1.4. Дедифференциация клеток;
 - 3.1.3.1.1.5. Дифференциация по адипоцитоподобному фенотипу.
 - 3.1.3.1.2. Глюкозотоксичность как следствие нарушения гомеостаза глюкозы:
 - 3.1.3.1.2.1. Гликозилирование внеклеточных белков;
 - 3.1.3.1.2.2. Старение кожи;
 - 3.1.3.1.2.3. Старение хрусталика;
 - 3.1.3.1.2.4. Апоптоз нейронов;
 - 3.1.3.1.2.5. Амилоидоз.
- 3.1.3.2. Возрастная гиперхолестеринемия:
 - 3.1.3.2.1. Изменение структуры цитоплазматической мембраны
 - 3.1.3.2.2. Изменение структуры и функций рафтов
 - 3.1.3.2.3. Снижение чувствительности рецепторов
- 3.1.3.3. Возрастная и алиментарная гипергомоцистеинемия:
 - 3.1.3.3.1. Влияние на специфические рецепторы в нервной и иммунной системах;
 - 3.1.3.3.2. Механизмы токсичности;
 - 3.1.3.3.3. Способы компенсации.

3.1.4. Исследование возрастных изменений в потреблении

энергетических субстратов (глюкозы и жирных кислот):

- 3.1.4.1. Изучение механизмов распределения глюкозы и жирных кислот в организме:
 - 3.1.4.1.1. Исследование системы поддержания гомеостаза глюкозы и жирных кислот и причин ее коллапса при старении;
 - 3.1.4.1.2. Изучение взаимосвязи метаболических и генных сетей;
 - 3.1.4.1.3. Изучение роли метаболитов как регуляторов экспрессии генов;
 - 3.1.4.1.4. Выявление генов, ответственных за поддержание гомеостаза глюкозы и жирных кислот, определение их влияния на продолжительность жизни.
- 3.1.4.2. Исследование причин возрастного увеличения количества жира в теле человека:
 - 3.1.4.2.1. Изучение участия жирных кислот в процессах пролиферации, дифференциации и апоптоза;
 - 3.1.4.2.2. Определение структурно-функциональных изменений жировой ткани в онтогенезе;
 - 3.1.4.2.3. Изучение функционирования «метаболического узла» (жировая ткань, мышца, печень) и его изменения в онтогенезе;
 - 3.1.4.2.4. Изучение механизмов жирового перерождения нежировых тканей при старении.

3.2. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ОРГАНИЗМА КАК СИСТЕМЫ

3.2.1. Физические факторы окружающей среды:

- 3.2.1.1. Освещенность;
- 3.2.1.2. Ионизирующее излучение;
- 3.2.1.3. Температура;
- 3.2.1.4. Микроэлементы;
- 3.2.1.5. Поллютанты;
- 3.2.1.6. Особенности ландшафта;
- 3.2.1.7. Особенности климата.

3.2.2. Социальные факторы:

- 3.2.2.1. Бедность;
- 3.2.2.2. Условия проживания;
- 3.2.2.3. Условия труда;
- 3.2.2.4. Социальные стрессы.

3.2.3. Пищевые ресурсы («монопитание»):

- 3.2.3.1. Морепродукты и рыба (полиненасыщенные жирные кислоты);
- 3.2.3.2. Красное вино (полифенолы);
- 3.2.3.3. Оливковое масло (олеиновая кислота);
- 3.2.3.4. Крестоцветные (антиоксиданты);
- 3.2.3.5. Яблоки (пектин).

3.2.4. Ограничение калорийности питания:

- 3.2.4.1. Вегетарианство;
- 3.2.4.2. Полное безжировое питание;
- 3.2.4.3. Отказ от насыщенных жиров;
- 3.2.4.4. Медленно усваиваемые углеводы.

3.2.5. Замедление метаболических процессов:

- 3.2.5.1. Гипобиоз;
- 3.2.5.2. Летаргический сон.

3.3. ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРИЧИН СНИЖЕНИЯ И ОКОНЧАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

3.3.1. Изучение связи метаболизма глюкозы и жирных кислот с метаболизмом холестерина:

- 3.3.1.1. Стеатоз печени и атеросклероз;
- 3.3.1.2. Холестерозы желчного пузыря;
- 3.3.1.3. Инсулинорезистентность и атеросклероз;
- 3.3.1.4. Гендерные особенности метаболизма холестерина;
- 3.3.1.5. Метаболизм липидов и синтез половых гормонов.

3.3.2. Изучение роли половых гормонов в регуляции метаболизма энергетических субстратов:

- 3.3.2.1. Эстрогены и жировая ткань;
- 3.3.2.2. Андрогены и мышечная ткань.

3.3.3. Исследование причин гендерных различий в продолжительности жизни:

- 3.3.3.1. Метаболические особенности у женщин в пре- и постменопаузальном периоде;
- 3.3.3.2. Мужское старение.

3.4. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТИОЛОГИИ АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗРАСТОМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.4.1. Определение понятия «ассоциированное с возрастом заболевание»:

- 3.4.1.1. Генетическая предрасположенность;
- 3.4.1.2. Влияние факторов окружающей среды;
- 3.4.1.3. Влияние образа жизни;
- 3.4.1.4. Расовые различия.

3.4.2. Исследование взаимосвязи между возрастными изменениями метаболизма энергетических субстратов и развитием возрастзависимых патологий:

- 3.4.2.1. Атеросклероз;
- 3.4.2.2. Гипертоническая болезнь;
- 3.4.2.3. Инсулиннезависимый диабет 2-го типа;
- 3.4.2.4. Дисбактериоз кишечника;
- 3.4.2.5. Аутоиммунные заболевания;
- 3.4.2.6. Рак;
- 3.4.2.7. Нейродегенеративный процесс;
- 3.4.2.8. Остеопороз.

3.4.3. Разработка методов профилактики возрастзависимых заболеваний:

- 3.4.3.1. Немедикаментозные методы;
- 3.4.3.2. Физические нагрузки;
- 3.4.3.3. Диета;
- 3.4.3.4. Средства народной медицины;
- 3.4.3.5. Фармакологические средства.

3.4.4. Исследование непатологических типов старения и феномена долгожительства.

Раздел 4

ИММУНИТЕТ И СТАРЕНИЕ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Болезни в старости усугубляют характерный для пожилых иммунодефицит. Отсрочить начало старения, смягчить проявления болезней пожилого возраста вполне возможно, препятствуя ослаблению нормальных функций иммунитета.

Основные задачи иммунологии в изучении старения

- Выявление фундаментальных механизмов возрастных изменений центральных и периферических органов иммуногенеза.
- Разработка новых стандартов оценки генетического и иммунного статуса, влияющего на скорость старения.
- Изучение характера иммунного ответа на различные антигены узкой специфичности у мышей инбредных и конгенных линий для понимания вопроса взаимосвязи наследования силы иммунитета и продолжительности жизни.
- Выяснение механизмов влияния эндогенных (аутоиммунные заболевания, мутации клеток) и экзогенных факторов на иммунную систему и скорость старения (химические, техногенные загрязнители, неконтролируемый прием фармакологических препаратов, гиподинамия, психо-эмоциональные перегрузки, воздействие электромагнитного жесткого излучения).
- Создание методов иммунологической коррекции возрастных изменений и замедления процесса старения.
- Выяснение механизмов, препятствующих мутационному потоку в процессе индивидуального развития. Без понимания механизмов иммунологического контроля за соматическим мутагенезом, радикальное продление жизни невозможно.

4.1. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТАРЕНИИ

4.1.1. Исследование взаимосвязи старения с функцией органов иммунной системы

- 4.1.1.1. Изучение возрастных изменений центральных и периферических органов иммуногенеза:
 - 4.1.1.1.1. Изучение возрастных изменений центральных органов иммуногенеза:
 - 4.1.1.1.1.1. Изучение механизмов возрастной инволюции тимуса,
 - 4.1.1.1.1.2. Изучение роли пептидных биорегуляторов «цитомединов», выделяемых гипофизом и эпифизом в контроле деятельности тимуса,
 - 4.1.1.1.1.3. Изучение костного мозга как первичного органа иммунной системы, с исследованием причин уменьшения количества стволовых клеток и нарушения их дифференцировки.
 - 4.1.1.1.2. Изучение возрастных изменений периферических, или вторичных органов иммуногенеза:
 - 4.1.1.1.2.1. лимфатические узлы;
 - 4.1.1.1.2.2. селезенка;
 - 4.1.1.1.2.3. система лимфоэпителиальных образований, расположенных в слизистых оболочках различных органов.
 - 4.1.1.1.3. Изучение взаимосвязи центральных и периферических органов иммуногенеза в процессе старения.
 - 4.1.1.1.4. Изучение возрастных изменений иммунопривилегированных органов и тканей:
 - 4.1.1.1.4.1. ЦНС,
 - 4.1.1.1.4.2. семенники,
 - 4.1.1.1.4.3. глаза,
 - 4.1.1.1.4.4. паренхима тимуса.

4.1.2. Исследование клеточного иммунитета как основного фактора защиты организма от от вирусов, патогенных грибов, внутриклеточных бактерий, опухолей.



- 4.1.2.1. Изучение врожденного иммунитета:
- 4.1.2.1.1. гранулоциты;
 - 4.1.2.1.2. естественные киллеры (НК, НКТ).
- 4.1.2.2. Изучение адаптивного иммунитета:
- 4.1.2.2.1. цитотоксические Т-лимфоциты:
 - 4.1.2.2.1.1. α -интерферон;
 - 4.1.2.2.1.2. β -интерферон;
 - 4.1.2.2.1.3. γ -интерферон.
 - 4.1.2.2.2. Т-хелперы (Th):
 - 4.1.2.2.2.1. Th1 – продукция цитокинов:
 - 4.1.2.2.2.1.1. γ -интерферон;
 - 4.1.2.2.2.1.2. интерлейкин-2.
 - 4.1.2.2.2.2. Th2 – продукция цитокинов:
 - 4.1.2.2.2.2.1. интерлейкин-4;
 - 4.1.2.2.2.2.2. интерлейкин-5;
 - 4.1.2.2.2.2.3. интерлейкин-10;
 - 4.1.2.2.2.2.4. интерлейкин-1;
 - 4.1.2.2.2.2.5. TGF- β .
 - 4.1.2.2.3. Т-супрессоры (CD4+CD25+ Foxp3+Т-регуляторные клетки):
 - 4.1.2.2.3.1. макрофаги;
 - 4.1.2.2.3.2. дендритные клетки.
- 4.1.2.3. Изучение морфофункциональных и фенотипических особенностей эффекторов иммунитета при старении:
- 4.1.2.3.1. Изменение количества и соотношения иммунокомпетентных клеток:
 - 4.1.2.3.2. Соотношение мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов;
 - 4.1.2.3.3. Генерация и функция нейтрофилов:
 - 4.1.2.3.3.1. хемотаксис и продукция хемокинов;
 - 4.1.2.3.3.2. интенсивность процессов «кислородного взрыва»;
 - 4.1.2.3.3.3. фагоцитарная активность;
 - 4.1.2.3.3.4. экспрессия молекул адгезии и TREM-(triggering receptor expressed on myeloid cell-1);
 - 4.1.2.3.3.5. бактерицидная способность.
 - 4.1.2.3.4. Нарушение функциональных свойств лимфоцитов:
 - 4.1.2.3.4.1. дисбаланс Th1/ Th2 лимфоцитов;
 - 4.1.2.3.4.2. спонтанная и индуцированная продукция про– и противовоспалительных цитокинов;
 - 4.1.2.3.4.3. НК активность;
 - 4.1.2.3.4.4. пролиферативная активность.
 - 4.1.2.3.5. Изменение функциональной активности фагоцитов:
 - 4.1.2.3.5.1. фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов;
 - 4.1.2.3.5.2. процессы генерации и созревания дендритных клеток;
 - 4.1.2.3.5.3. антигенпрезентирующая способность макрофагов и дендритных клеток (ДК);
 - 4.1.2.3.5.4. продукция цитокинов дендритными клетками.
 - 4.1.2.3.6. Нарушения иммунофенотипа:
 - 4.1.2.3.6.1. Лимфоциты:
 - 4.1.2.3.6.1.1. соотношение Т– и В-клеток;
 - 4.1.2.3.6.1.2. соотношение CD4+/CD8+ клеток;
 - 4.1.2.3.6.1.3. содержание НК и НКТ-клеток;
 - 4.1.2.3.6.1.4. Т регуляторные (супрессорные) клетки (CD4+CD25+Foxp3+);
 - 4.1.2.3.6.1.5. формирование клонов Т-хелперов;
 - 4.1.2.3.6.1.6. снижение способности организма распознавать антигены;
 - 4.1.2.3.6.1.7. бласттрансформация и киллерный потенциал активированных лимфоцитов.
 - 4.1.2.3.6.2. Макрофаги и дендритные клетки:
 - 4.1.2.3.6.2.1. экспрессия молекул антигенной презентации и костимулирующих молекул;
 - 4.1.2.3.6.2.2. экспрессия паттерн-распознающих рецепторов;
 - 4.1.2.3.6.2.3. экспрессия маркеров терминальной дифференцировки дендритных клеток.
 - 4.1.2.3.6.3. Продукция цитокинов:
 - 4.1.2.3.6.3.1. баланс Th1 /Th2 цитокинов;

- 4.1.2.3.6.3.2. спонтанная и индуцированная продукция цитокинов мононуклеарными лейкоцитами;
- 4.1.2.3.6.3.3. спектр продуцируемых цитокинов макрофагами и дендритными клетками;
- 4.1.2.3.6.3.4. экспрессия генов цитокинов;
- 4.1.2.3.6.3.5. аллельный полиморфизм генов цитокинов и генов рецепторов цитокинов: роль в старении.
- 4.1.2.3.6.4. Исследование баланса Th1/Th2/Трег клеток.
- 4.1.2.3.6.5. Влияние Трег на экспрессию костимулирующих молекул антигенпрезентирующими клетками.
- 4.1.2.3.6.6. Оценка нарушений межклеточной кооперации.
- 4.1.2.3.6.7. Изучение морфологических особенностей лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток при старении.

4.1.3. Исследование гуморального иммунитета, играющего основную роль в защите организма от бактерий, находящихся во внеклеточном пространстве и крови.

- 4.1.3.1. Изучение механизмов функционирования антител различных классов и подклассов при старении:
 - 4.1.3.1.1. аффинитет антител;
 - 4.1.3.1.2. нейтрализация антигенов;
 - 4.1.3.1.3. опсонизация антигенов;
 - 4.1.3.1.4. активации системы комплимента.
- 4.1.3.2. Изучение возможности восстановления иммунного ответа, как направление профилактики возрастных заболеваний.
- 4.1.3.3. Изучение механизма дисбаланса иммуноглобулинов при старении:
 - 4.1.3.3.1. Возрастные изменения содержания IgM, при первичном гуморальном ответе.
 - 4.1.3.3.2. Содержание IgG и IgA при инфекционном процессе.
 - 4.1.3.3.3. Дисбаланс иммуноглобулинов – причина

- повышенной восприимчивости к инфекциям людей пожилого и старческого возраста.
- 4.1.3.3.4. Соотношение содержания В-клеток памяти и концентрации сывороточных иммуноглобулинов.
- 4.1.3.3.5. Авидность антител.
- 4.1.3.3.6. Оценка мукозального иммунитета.
- 4.1.3.3.7. Изменение репертуара и разнообразия секретируемых В-клетками антител.

4.1.4. Изучение генетической регуляции иммунореактивности для достижения долголетия

- 4.1.4.1. Изучение индивидуальной реактивности на распространенные инфекционные антигены и аллергены.
- 4.1.4.2. Изучение фенотипа человека, который определяет особенности функционирования многих органов и систем, а возможно, и в целом общеповеденческую реакцию при взаимодействии с окружающей средой.
- 4.1.4.3. Изучение связи комплекса гистосовместимости с чувствительностью к вирусным инфекциям, опухолям и аутоиммунным заболеваниям.
- 4.1.4.4. Изучение связи комплекса гистосовместимости с патологическими состояниями (анкилозирующий спондилит, реактивный артрит, острый передний увеит, ювенильный диабет, миастения гравис, целиакия, герпетиформный дерматит, аддисонова болезнь, тиреотоксикоз, рассеянный склероз, недостаточность C4 компонента комплемента и др.).
- 4.1.4.5. Изучение механизмов генетического контроля иммунного ответа и его регуляции в процессе старения.
- 4.1.4.6. Изучение роли генов комплекса гистосовместимости в регуляции иммунореактивности и их связи с патологией.
- 4.1.4.7. Изучение связи между маркерами гистосовместимости и продолжительностью жизни.
- 4.1.4.8. Изучение экспрессии генов провоспалительных цитокинов.

4.1.5. Иммунологические биомаркеры старения

- 4.1.5.1. Выявление «иммунофенотипа риска» (immune risk phenotype):
 - 4.1.5.1.1. нарушения фенотипа и функции эффекторов врожденного и приобретенного иммунитета;
 - 4.1.5.1.2. специфика цитокинового профиля;
 - 4.1.5.1.3. аутоиммунные реакции;
 - 4.1.5.1.4. развитие хронической воспалительной реакции;
 - 4.1.5.1.5. определение признаков иммуновоспалительного статуса (inflamm-aging статус).
- 4.1.5.2. Поиск характерных иммунологических нарушений при старении:
 - 4.1.5.2.1. экспрессия маркеров и функциональная активность НК;
 - 4.1.5.2.2. фенотипические особенности цитотоксических лимфоцитов;
 - 4.1.5.2.3. титр аутоантител;
 - 4.1.5.2.4. определение уровня провоспалительных цитокинов и патоген-ассоциированных комплексов в крови;
 - 4.1.5.2.5. оценка транслокации бактерий и микробно-ассоциированный комплексов (лигандов Toll-like рецепторов) из кишечника.

4.2. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ НАРУШЕНИЙ ИММУНИТЕТА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ИММУНОКОРРЕКЦИИ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ

4.2.1. Исследования роли иммунной системы в процессе старения

4.2.1. Влияние на нервную систему

4.2.2. Влияние на состояние желудочно-кишечного тракта

4.2.3. Влияние на средечно-сосудистую систему

4.2.4. Изучение аутоиммунных реакций:

- 4.2.4.1. аутоантитела, связывающие активные ферменты, факторы

свертывания крови и избыток гормонов;

- 4.2.4.2. персистирующая иммуновоспалительная реакция – триггерный механизм развития и/или прогрессирования ряда заболеваний:

- 4.2.4.2.1. атеросклероз;
- 4.2.4.2.2. болезнь Альцгеймера;
- 4.2.4.2.3. остеопороз;
- 4.2.4.2.4. диабет;
- 4.2.4.2.5. миастения гравис;
- 4.2.4.2.6. артриты;
- 4.2.4.2.7. саркопения (снижение мышечной массы) и кахексия;
- 4.2.4.2.8. инфекционные заболевания.

4.2.2 Реконструкция иммунного гомеостаза организма (иммунореабилитация) при старении

- 4.2.2.1. Исследования иммунокоррекции и иммунореабилитации возрастных изменений для восстановления нарушенного иммунного гомеостаза организма:

4.2.2.1.1. Иммуностимуляция – разработка методов стимулирующего воздействия на различные звенья иммунной системы.

4.2.2.1.2. Иммуносупрессия — разработка методов оказывающих угнетающее воздействие на то или другое звено иммунной системы, которое находится в состоянии гиперфункции.

4.2.2.1.3. Иммуномодуляция — разработка методов нормализации иммунных функций в зависимости от исходного состояния иммунной системы.

4.2.2.1.4. Медикаментозное — разработка новых геропротекторов приводящих к снижению риска возрастзависимых заболеваний и способствующих радикальному продлению жизни, и изучение механизма их действия.

4.2.2.1.5. Неспецифическое — воздействие на все звенья иммунной системы, а также на другие органы и системы для облегчения работы иммунной системы.

4.2.2.1.6. Специфическое — воздействие на определенные звенья

иммунной системы — целенаправленная иммунокоррекция.

4.2.2.1.7. Физиотерапевтическое.

4.2.2.1.8. Санаторно-курортное восстановление нарушений иммунной системы.

4.2.2.2. Изучение влияния иммунокоррекции и иммунореабилитации в процессе старения на:

4.2.2.2.1. Восстановление противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета;

4.2.2.2.2. Снижение риска аутоиммунных заболеваний;

4.2.2.2.3. Нивелирование проявлений хронической иммуновоспалительной реакции (inflamm-aging статус)

4.3. ВНУТРИТИМУСНАЯ СЕЛЕКЦИЯ И СТАРЕНИЕ: РАЗРАБОТКА ТРАНСГЕННЫХ МОДЕЛЕЙ И СПОСОБОВ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

4.3.1. Получение трансгенных животных с экспрессией аутореактивных Т-клеточных рецепторов

4.3.1.1. Получение трансгенных животных экспрессирующих альфа- и бета-цепи аутореактивного Т-клеточного рецептора (TCR), специфичного в отношении МНС-антигенов класса II.

4.3.2. Исследование условий селекции аутореактивных Т-клеток в тимусе трансгенных животных

4.3.3. Исследование аутоиммунных патологических процессов у трансгенных животных, несущих аутореактивные Т-лимфоциты

4.3.3.1. Изучение изменений поведения, памяти, кожного и волосяного покровов, развитие болезней кишечника, воспалительных реакций и др.)

4.3.3.2. Изучение патоморфологии патологических процессов, динамики и механизмов развития.

4.3.4. Исследование взаимосвязи селекции аутореактивных

Т-лимфоцитов с возрастной инволюцией тимуса.

4.3.5. Разработка методов воздействия на процессы внутритимусной селекции аутореактивных Т-клеток у трансгенных животных.

4.3.5.1. Древовидные тетрамерные пептиды с последовательностью сайтов контакта молекул антигенов МНС с Т-клеточными рецепторами – как перспективное средство управления селекцией аутореактивных Т-лимфоцитов в тимусе. Синтез тетрамеров, оптимизация их структуры для достижения оптимального биологического эффекта, отработка схем введения трансгенным животным.

4.3.5.2. Оценка возможности предотвращения и лечения аутоиммунных заболеваний у трансгенных животных введением древовидных пептидов.

4.3.5.3. Определение влияния тетрамерных пептидов на продолжительность жизни и возникновение опухолей у трансгенных животных и животных дикого типа.

Раздел 5

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И СТАРЕНИЕ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

Поскольку стволовые клетки являются частью любого организма и рождаются и умирают вместе с организмом, то в первую очередь кажется целесообразно рассмотреть следующие вопросы:

1. «Старение» стволовых клеток и их специфических ниш – как потеря регенеративного потенциала организма и проявления фенотипа старения
2. Сохранение «молодых» стволовых клеток
3. Стволовые опухолевые клетки.
4. Возможности стволовых клеток по восстановлению утраченных органо-тканевых функций во время старения.
5. Изучение молекулярно-генетических особенностей вечно юных, бессмертных, не зависящих от ниши стволовых клеток человека с целью обнаружения мишеней и моделей для скрининга субстанций «бсм».
6. Генетически индуцированные плюрипотентные стволовые клетки.

5.1. ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА «СТАРЕНИЯ» СТОЛОВЫХ КЛЕТОК И ИХ СПЕЦИФИЧЕ- СКИХ НИШ КАК ПРОЦЕССА ПОТЕРИ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗМА И ПРОЯВЛЕНИЯ ФЕНОТИПА СТА- РЕНИЯ

5.1.1. Изучение генетических особенностей регионарных стволовых клеток в процессе старения организма.

- 5.1.1.1. Поиск и изучение генов, определяющих регенеративный потенциал стволовых клеток, в том числе:
 - 5.1.1.1.1 гены, регулирующие клеточный цикл pRB/p53,
 - 5.1.1.1.2. гены, определяющие структуру цитоскелета, например А-ламин,
 - 5.1.1.1.3. гены интерферонового ряда, относящиеся к IGF семейству,
 - 5.1.1.1.4. MAP киназы,
 - 5.1.1.1.5. гены оксидативного стресса.

5.1.2. Выявление факторов, влияющих на сохранение целостности ДНК и поиск способов восстановления репарационных способностей стареющей стволовой клетки.

- 5.1.2.1. Изучение изменений, происходящих в системе восстановления целостности ДНК стволовых клеток взрослого организма (ухудшение системы репарации двуцепочечных разрывов, спаривания негомологичных концов ДНК, репарирование одноцепочечных разрывов и др.)
- 5.1.2.2. Изучение уже установленных ферментов (например, Lig4), которые нуждаются в активации для лучшего восстановления ДНК стволовых клеток в процессе старения.
- 5.1.2.3. Определение других ферментов, активность которых падает с возрастом.

5.1.3. Изучение эпигенетических изменений генома стволовых клеток в процессе старения (метилование ДНК, деацетилирование и метилирование гистонов, необратимые изменения хроматина и др.)

5.1.4. Изучение влияния клеток ниши на старение регионарных стволовых клеток и поиск сигнальных путей и молекул, позволяющих влиять на клетки ниши для восстановления регенеративного потенциала стволовых клеток.

5.1.4.1. Изучение влияния стромальных клеток костного мозга на старение кроветворных стволовых клеток.

5.1.4.2. Определение специализированных клеток ниш для всех известных типов стволовых клеток человека.

5.1.4.3. Изучение способности клеток ниши поддерживать регенеративный потенциал стволовых клеток за счет секреции ростовых факторов (например, BMPs (bone morphogenic proteins), секретируемые клетками ниши, поддерживают пролиферацию стволовых герминальных клеток)

5.1.4.4. Изучение влияния P-selectin и других молекул адгезии, обеспечивающих интегративность контактов между клетками ниши и стволовыми клетками, на скорость старения стволовых клеток.

5.1.4.5. Разработка способов воздействия на клетки ниши с целью повышения регенеративного потенциала стволовых клеток, не затрагивающих внутренние сигнальные пути стволовых клеток, направленные на снижение их туморогенности.

5.2. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК И ТЕХНОЛОГИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА СОХРАНЕНИЕ РЕГИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МОЛОДОГО ОРГАНИЗМА ДЛЯ ИХ ПОСЛЕДУЮЩЕГО ВОЗМОЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

5.2.1. Разработка методов сохранения для следующих видов доступных региональных стволовых клеток:

5.2.1.1. кроветворные стволовые клетки из пуповинной крови;

5.2.1.2. стромальные стволовые клетки плацентарного комплекса;

5.2.1.3. стволовые клетки пульпы зуба;

5.2.1.4. стволовые клетки волосяного фолликула;

5.2.1.5. мезенхимальные клетки эндометрия;

5.2.1.6. другие виды стволовых клеток, которые требуют более инвазивных процедур.

5.2.2. Разработка технологий взятия, обработки и тестирования клеточного материала.

5.2.3. Разработка методов криоконсервации и размораживания клеточного материала.

5.2.4. Отработка технологий культивирования клеток с использованием биореакторов и синтетических сред, с целью минимизации влияния человеческого фактора.

5.3. ИЗУЧЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОПУХОЛИ И РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НИХ С ЦЕЛЬЮ БОРЬБЫ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

5.3.1. Организация исследований по поиску и обнаружению стволовых опухолевых клеток (например, для некоторых видов опухоли молочной железы и глиом выявлены стволовые клетки опухоли (CD133+)).

5.3.2. Выделение из первичных опухолевых клеток, резистентных к действию химио или радиотерапии, популяции, которая способна к самовозобновлению in vivo.

5.3.3. Разработка методов воздействия на стволовые клетки опухоли с целью их дифференцировки и повышения чувствительности к терапевтическим воздействиям.

5.4. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ УТРАЧЕННЫХ ОРГАНО-ТКАНЕВЫХ ФУНКЦИЙ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

5.4.1. Изучение возможностей применения стволовых клеток для лечения

возраст-зависимых заболеваний, связанных с ослаблением функции миокарда и кровоснабжения тканей.

- 5.4.1.1. Поиск стволовых клеток миокарда, определение и изучение способов их реактивации.
- 5.4.1.2. Разработка технологии получения предшественников кардиомиоцитов из эмбриональных стволовых клеток человека или их аналогов (iPS клеток с индуцированной плюрипотентностью).
- 5.4.1.3. Проведение клинических исследований клеточных и генных воздействий (CD133, ген VEGF, FGF и др.) с целью выбора оптимальных средств терапии при различных нозологиях ишемии (например при атеросклерозе нижних конечностей, диабетической стопе, ишемии миокарда и др).

5.4.2. Изучение возможностей применения стволовых клеток для лечения нейродегенеративных заболеваний, связанных с возрастом.

- 5.4.2.1. Проведение экспериментальных и клинических исследований по использованию специализированных клеток (нейроны, олигодендроциты, полученные из разных источников, включая iPS) для лечения патологий, связанных со снижением функции нейронов (болезнь Паркинсона, секреция DOPA допаминэргическими нейронами) или их потерей (болезнь Альцгеймера), сопровождающейся процессом прионирования белков.

5.4.3. Изучение возможностей применения стволовых клеток для лечения возраст-зависимых заболеваний, связанных с «износом» опорно-двигательного аппарата.

- 5.4.3.1. Проведение клинических исследований по восстановлению костной ткани и хрящей суставов с помощью аутологичных мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток костного мозга, которые способны дифференцироваться в предшественники костной и хрящевой ткани.

- 5.4.3.2. Проведение исследований, направленных на получение из жировой ткани клеток, близких по свойствам к аутологичным мезенхимальным мультипотентным стромальным клеткам костного мозга.

5.5. ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ БЕССМЕРТНЫХ СТОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА, НЕ ЗАВИСЯЩИХ ОТ НИШИ, С ЦЕЛЬЮ ОБНАРУЖЕНИЯ МИШЕНЕЙ И МОДЕЛЕЙ АНТИ-СТАРЕНИЯ

5.5.1. Определение белковых и генетических факторов мЭСК (мышинные эмбриональные стволовые клетки) и чЭСК (человеческие эмбриональные стволовые клетки), позволяющих иммортальности доминировать над программой старения:

- 5.5.1.1. На уровне регуляции длины теломер и активности ферментов теломеразного комплекса.
- 5.5.1.2. На уровне регуляции клеточного цикла (снижение активности генов p53 и Rb),
- 5.5.1.3. На уровне стабильности генома и высокой активности ферментов репарации,
- 5.5.1.4. На уровне эпигенетического состояния генома ЭСК.

5.5.2. Разработка технологии массового культивирования чЭСК и их производных, а также протоколов дифференцировки in vitro в defined (четко определенных условиях в отсутствии мультифакторных компонентов).

5.5.3. Изучение возможности дифференцировки чЭСК с целью их дальнейшего использования для поддержания различных функций человеческого организма:

- 5.5.3.1. Изучение возможности использования дифференцированных ЭСК для восстановления целостности нервного пучка (олигодендроциты, секретирующие основной белок миелина, рассеянный склероз, травма).

- 5.5.3.2. Изучение возможности получения допаминэргических нейронов для трансплантации при паркинсонизме.
- 5.5.3.3. Изучение возможности применения клеток сосудистого эндотелия или их предшественников для лечения патологий, связанных с сосудистой сетью, в том числе и возрастных.
- 5.5.3.4. Проведение исследований по дифференцировке ЭСК в стволовые или дифференцированные клетки крови.
- 5.5.3.5. Создание охарактеризованного банка линий ЭСК как стандартизованного и неиссякаемого источника кроветворных клеток.
- 5.5.3.6. Изучение возможности дифференцировки чЭСК в нейрозепителий, в том числе пигментированный и фоторецепторный, что позволит совершить значительный прорыв в лечении глазных болезней, связанных с процессами старения.
- 5.5.3.7. Изучение возможности дифференцировки чЭСК в инсулин-продуцирующие клетки.
- 5.5.3.8. Изучение возможности получения функциональных кардиомиоцитов из чЭСК и разработка способов передачи (сообщения, электронно-механического запрограммирования) получаемым *in vitro* кардиомиоцитам пейсмейкерных ритмов (а также и других, включая циркадные) взрослого организма для сопряжения при трансплантациях.

5.5.4. Исследования, направленные на устранение проблем, связанных с использованием чЭСК для терапевтических целей:

- 5.5.4.1. Разработка технологий селекции дифференцированных производных с целью снижения влияния пролиферативного потенциала недифференцированных ЭСК.
- 5.5.4.2. Создание полномасштабного банка линий чЭСК, максимально совместимых с реципиентами, по аналогии с банком донорского костного мозга или других тканей и органов).
- 5.5.4.3. Изучение возможности

адаптации метода партеногенеза, разработанного для приматов, к человеку.

- 5.5.4.4. Изучение возможности получения чЭСК с помощью технологии переноса ядра соматической (взрослой) клетки. Проверка теории о «наследовании» полученными ЭСК «возраста» генетического материала соматической (взрослой) клетки (возрастные дефекты, стохастически накопленные, либо эпигенетически запрограммированные).

5.6. ИЗУЧЕНИЕ iPS КЛЕТОК ИЛИ КЛЕТОК С ИНДУЦИРОВАННОЙ ПЛЮРИПОТЕНТНОСТЬЮ (КЛЕТКИ, КОТОРЫЕ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ НАБОРА ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ МОЖНО ПЕРЕВЕСТИ В СОСТОЯНИЕ БЛИЗКОЕ К ЭСК)

- 5.6.1. Изучение возможностей генетического репрограммирования соматических клеток реципиента.
- 5.6.2. Разработка высокоэффективных технологий, позволяющих изменять статус клеток с помощью транскрипционных факторов без использования вирусов, без нарушения целостности генома, без повышения экспрессии онкогенов.
- 5.6.3. Изучение уровня иммортальности генетически индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в культуре *in vitro*.

Раздел 6

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ГЕРИАТРИИ И ГЕРОНТОЛОГИИ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

Клеточная терапия может быть основана на двух принципиально различающихся подходах: восстановительной клеточной терапии и заместительной клеточной терапии.

В основе восстановительной клеточной терапии лежит принцип стимуляции собственных клеток организма, – в том числе обладающих пролиферативной активностью (стволовых и прогениторных клеток). В основе же заместительной клеточной терапии лежит трансплантация клеток разных типов: в том числе функциональных клеток с высоким уровнем дифференцировки, стволовых и прогениторных клеток.

К настоящему времени известно уже весьма большое количество индивидуальных типов СК и клеток, обладающих некоторыми их свойствами. Соответственно, разнообразие биологических свойств СК является весьма значительным, что и определяет возможность практического применения отдельных их типов по конкретным показаниям. С практической точки зрения, клеточная терапия может быть направлена на предупреждение развития определенной патологии или проводиться по поводу уже развившейся патологии.

В настоящее время в мире ведутся активные исследования, направленные на раскрытие фундаментальных биологических механизмов, лежащих в основе уникальных свойств СК. Активное продолжение этих исследований играет важнейшую роль в разработке протоколов применения СК или их производных в качестве субстрата заместительной терапии, и протоколов, направленных на регуляцию функциональных свойств собственных стволовых и прогениторных клеток организма.

Следует особо отметить, что адаптация уже отработанных в лабораторной практике технологий к требованиям практического применения в клинике требует использования интегрированного, мультидисциплинарного подхода. Фактически любая работа, основанная на практическом применении СК, требует использования технологий современной генетики/геномики, протеомики, создания новых материалов (например, сред и поверхностей для культивирования определенных типов клеток) и образцов оборудования (например, «биореакторов» для эффективной экспансии СК). Таким образом, только взаимодействие в рамках единой программы специалистов в разных областях, может обеспечить результативное внедрение клеточных технологий в экспериментальную биологию практическую медицину, – в первую очередь гериатрию.

Роль стволовых клеток в геронтологии

1. Стволовые клетки как объект исследований;
2. Стволовые клетки и их производные как модели терапевтических мишеней;
3. Стволовые клетки и их производные как субстрат заместительной клеточной терапии;
4. Стволовые клетки как средство адресной доставки лекарственных веществ в ткани;
5. Стволовые клетки как средство адресной доставки в ткани субстанций, визуализируемых в ходе диагностических процедур

6.1. НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ИЗУЧЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ БИОЛОГИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

6.1.1. Получение стволовых клеток как объекта исследований:

- 6.1.1.1. Отработка логистики выделения стволовых клеток разных типов (формирование системы государственного лицензирования и контроля);
- 6.1.1.2. Отработка высокоэффективных протоколов выделения стволовых клеток разных типов;
- 6.1.1.3. Получение линий стволовых клеток разных типов, пригодных для длительного культивирования *in vitro*, и изучение их основных свойств;
- 6.1.1.4. Контроль природы полученных линий стволовых клеток, в том числе:
 - 6.1.1.4.1. генетической стабильности,
 - 6.1.1.4.2. отсутствия трансформации,
 - 6.1.1.4.3. сохранения плюрипотентности после многократных пассажей *in vitro*;
- 6.1.1.5. Отработка высокоэффективных протоколов культивирования стволовых клеток разных типов *in vitro* (в том числе за счет использования питательных («фидерных») клеток разных типов);
- 6.1.1.6. При необходимости – разработка состава питательных сред и идентификация факторов роста, необходимых для эффективного культивирования стволовых клеток разных типов *in vitro*;
- 6.1.1.7. Экспансия полученных линий стволовых клеток разных типов;
- 6.1.1.8. Отработка высокоэффективных протоколов банкирования и транспортировки стволовых клеток разных типов *in vitro* (на основе криотехнологий).

6.1.2. Исследования фундаментальных процессов роста, дифференцировки и старения стволовых клеток

- 6.1.2.1. Поиск факторов, влияющих на пролиферацию стволовых

клеток разных типов как *in vivo*, так и *in vitro* при помощи высокопроизводительных методов современной геномики, протеомики и метаболомики;

- 6.1.2.2. Исследование механизмов утери стволовыми клетками разных типов способности к пролиферации в ходе культивирования *in vitro* (в результате репликативного старения собственно стволовых клеток и питательных («фидерных») клеток, в результате трансформации, и т.д.);

- 6.1.2.3. Поиск факторов, запускающих и направляющих дифференцировку стволовых клеток разных типов (включая физические, химические и биологические факторы). Включает, в частности:

6.1.2.3.1. Идентификацию генов, запускающих программу спонтанной дифференцировки стволовых клеток разных типов в ответ на:

6.1.2.3.1.1. неспецифическое воздействие

6.1.2.3.1.2. специфическое воздействие и поиск возможности подавления активности, либо активации этих генов (при помощи методов генетической инженерии);

6.1.2.3.2. Исследование возможностей контроля за судьбой производных стволовых клеток за счет введения в клеточный геном генов, кодирующих маркерные белки (при помощи методов генетической инженерии);

6.1.2.3.3. Идентификация неспецифических факторов (или совокупности факторов), играющих ключевую роль в контроле процессов дифференцировки стволовых клеток разных типов, в частности, основанных на применении:

6.1.2.3.3.1. Особых поверхностей для культивирования стволовых клеток *in vitro* (матригель, коллаген I, полиорнитин, смесь ламинин/фибронектин, и т.п.);

6.1.2.3.3.2. Особых режимов культивирования (условия гипоксии, механическая стимуляция клеток);

6.1.2.3.3.3. Систем ко-культивирования (с клетками других линий, например PA6, OS5);

6.1.2.3.3.4. Кондиционированных питательных сред (на культурах клеток других линий) и их использование для ускорения и уточнения направленности процессов дифференцировки стволовых клеток *in vitro*;

6.1.3. Исследования потенциала стволовых клеток как биологических маркеров физиологических процессов старения и заболеваний:

- 6.1.3.1. Идентификация генетических (качественных и количественных) маркеров популяций стволовых клеток разных типов в организме;
- 6.1.3.2. Идентификация белковых маркеров популяций стволовых клеток разных типов в организме;
- 6.1.3.3. Отработка протоколов идентификации стволовых клеток в образцах биологических жидкостей и тканей;
- 6.1.3.4. Интерпретация полученных результатов (критерии соотнесения полученной качественной и количественной информации с физиологическим статусом и прогнозом).

6.2. НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ И ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК В ФОРМАТЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

6.2.1. Исследования в области разработки подходов к воздействию на собственные стволовые и прогениторные клетки организма:

- 6.2.1.1. Разработка подходов к воздействию на собственные стволовые и прогениторные клетки организма в формате стимулирующего терапевтического воздействия;
- 6.2.1.2. Разработка подходов к воздействию на собственные стволовые и прогениторные клетки организма в формате ингибирующего терапевтического воздействия.

6.2.2. Разработка мер безопасности использования стволовых клеток и их производных как субстрата заместительной клеточной терапии:

- 6.2.2.1. В отношении развития у реципиентов инфекционных

заболеваний, включая:

- 6.2.2.1.1. Вирусные инфекции;
- 6.2.2.1.2. Бактериальные инфекции;
- 6.2.2.1.3. Паразитарные инфекции;
- 6.2.2.1.4. Грибковые инфекции (микозы);
- 6.2.2.1.5. Прионовые болезни;

- 6.2.2.2. В отношении развития у реципиентов наследственных заболеваний, включая:

- 6.2.2.2.1. Энзимопатии;
- 6.2.2.2.2. Гемоглобинопатии;

- 6.2.2.3. В отношении развития у реципиентов приобретенных заболеваний, включая:

- 6.2.2.3.1. Аутоиммунные заболевания;
- 6.2.2.3.2. Онкологические заболевания (в том числе гемобластозы (лейкозы) и доброкачественные опухоли в сайте трансплантации (в результате неконтролируемой пролиферации собственно стволовых и прогениторных клеток), включая тератому);
- 6.2.2.3.3. Прочие (негематологические) онкологические заболевания (развившиеся в результате контаминации донорского материала опухолевыми (в т.ч. метастатическими) клетками);

- 6.2.2.4. В отношении развития у реципиентов ксенозоонозов, включая:

- 6.2.2.4.1. Вирусные инфекции;
- 6.2.2.4.2. Заболевания, развившиеся в результате контаминации клеточного материала животными клетками на этапе выделения, экспансии и дифференцировки стволовых клеток *in vitro*;
- 6.2.2.4.3. Заболевания, развившиеся в результате использования продуктов животного происхождения в ходе работы со стволовыми клетками (в том числе стволовыми клетками человека): выделения, экспансии, и т.д.

6.3. НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ И ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ВНЕ ФОРМАТА КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

- 6.3.1. Исследования стволовых клеток и их производных как моделей терапевтических мишеней:

- 6.3.1.1. Эффективная экспансия линий стволовых клеток разных типов;
- 6.3.1.2. Эффективная in vitro дифференцировка стволовых клеток разных типов в клетки органов и тканей;
- 6.3.1.3. Воздействие на клетки кандидатными субстратами (кандидатные лекарственные препараты и биологически активные вещества) в разных режимах;

6.3.2. Исследования в области разработки подходов к использованию стволовых клеток в качестве средства для адресной доставки лекарственных и биологически активных веществ в ткани:

- 6.3.2.1. Эффективная экспансия линий стволовых клеток разных типов;
- 6.3.2.2. При необходимости – эффективная in vitro дифференцировка стволовых клеток разных типов в клетки, обладающие тропностью к определенным тканям;
- 6.3.2.3. Модификация стволовых клеток и их производных для использования их в качестве временных носителей лекарственных и биологически активных веществ, с их адресным высвобождением в тканях-мишенях;

6.3.3. Исследования в области разработки подходов к использованию стволовых клеток в качестве средства для адресной доставки в ткани субстанций, визуализируемых в ходе диагностических процедур:

- 6.3.3.1. Эффективная экспансия линий стволовых клеток разных типов;
- 6.3.3.2. При необходимости – эффективная in vitro дифференцировка стволовых клеток разных типов в клетки, обладающие тропностью к определенным тканям;
- 6.3.3.3. Модификация стволовых клеток и их производных для использования их в качестве временных носителей диагностических субстанций, с их адресным высвобождением в тканях-мишенях;
- 6.3.3.4. Разработка технологий (либо адаптация существующих технологий) визуализации микроскопических объемов

диагностических субстанций в органах и тканях;

6.3.4. Исследования в области разработки подходов к использованию стволовых клеток в качестве средства адресной доставки в ткани генетического материала (в формате генной или генно-клеточной терапии):

- 6.3.4.1. Эффективная экспансия линий стволовых клеток разных типов;
- 6.3.4.2. При необходимости – эффективная in vitro дифференцировка стволовых клеток разных типов в клетки, обладающие тропностью к определенным тканям, с заданным комплексом свойств (наличие или отсутствие пролиферативного потенциала, функциональная активность и т.д.);
- 6.3.4.3. Подбор генов, способных модулировать физиологические процессы в тканях и органах-мишенях;
- 6.3.4.4. Генетическая модификация клеток (при помощи методов генетической инженерии) и подтверждение сохранения клетками заданного комплекса свойств после генетической модификации;
- 6.3.4.5. При необходимости – создание клеточной системы с модифицированным комплексом свойств, например:
 - 6.3.4.5.1. введение в клеточный геном генов, кодирующих маркерные белки (например, флуоресцентные);
 - 6.3.4.5.2. использование управляемой (индуцибельной) генетической конструкции (активируемой или полностью ингибируемой введением в среду определенного антибиотика);
- 6.3.4.6. Экспериментальное подтверждение специфичности адресной доставки генетического материала в ткани при помощи стволовых клеток и их производных, и безопасности процедуры.
- 6.3.4.7. Обеспечение контроля за реципиентами в отношении возможной трансформации генетически модифицированных клеток;

6.3.4.8. Формирование системы государственного лицензирования и контроля за осуществлением исследовательской деятельности в области генной терапии.

6.3.5. Исследования в области разработки технологии применения стволовых клеток как источника биологически активных веществ:

- 6.3.5.1. Исследования в области возможности непосредственного выделения ценных биологически активных веществ (например, ростовые/транскрипционные факторы) из питательных сред, кондиционированных на культурах стволовых клеток и/или их производных;
- 6.3.5.2. Исследования в области возможности использования генетически модифицированных стволовых клеток и/или их производных для биосинтеза ценных биологически активных веществ (в формате «биологических реакторов», аналогично производству генно-инженерного инсулина и ростовых/транскрипционных факторов генетически модифицированными бактериями);
- 6.3.5.3. Отработка технологии промышленного производства и очистки ценных биологически активных веществ, полученных при помощи стволовых клеток и/или их производных.

6.4. НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ И ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК В КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕРИАТРИИ

6.4.1. Создание системы критериев возможности использования клеточного материала от конкретного донора, с разработкой конкретных методических рекомендаций и принципов контроля;

6.4.2. Адаптация к нуждам заместительной клеточной терапии существующей

системы противоэпидемических мероприятий, направленной на предотвращение развития инфекционных заболеваний у реципиентов клеток, с разработкой конкретных методических рекомендаций и принципов контроля на каждом этапе работы;

6.4.3. Адаптация к нуждам заместительной клеточной терапии технологии выделения и экспансии стволовых клеток разных типов:

- 6.4.3.1. Отработка высокоэффективных протоколов выделения стволовых клеток разных типов, не предусматривающих использование материалов животного происхождения, в частности:
 - 6.4.3.1.1. Фетальной бычьей сыворотки (эмбриональной телячьей сыворотки);
 - 6.4.3.1.2. Заменителей сыворотки;
 - 6.4.3.1.3. Ферментов животного происхождения;
- 6.4.3.2. Отработка высокоэффективных протоколов экспансии стволовых клеток разных типов, не предусматривающих использование материалов животного происхождения, в частности:
 - 6.4.3.2.1. Фетальной бычьей сыворотки (эмбриональной телячьей сыворотки);
 - 6.4.3.2.2. Заменителей сыворотки;
 - 6.4.3.2.3. Ферментов животного происхождения;
 - 6.4.3.2.4. Покровов животного происхождения (желатин, коллаген, ламинин, фибронектин, матригель и др.);
 - 6.4.3.2.5. Факторов роста животного происхождения (например, фактор роста фибробластов FGF-2 (bFGF)).
- 6.4.3.3. Адаптация протоколов в интересах масштабной экспансии стволовых клеток разных типов, со снижением длительности и затратности протоколов (по возможности, с использованием роботизированных систем культивирования стволовых клеток и «биологических реакторов»).
- 6.4.4. Создание эффективно действующих в интересах клиники «Банков

стволовых клеток» разных типов (национальных, региональных, клинических)

6.4.5. Адаптация к нуждам заместительной клеточной терапии технологии долговременного хранения и транспортировки стволовых клеток разных типов и их производных в интересах применения пользователями:

- 6.4.5.1. Разработка технологии транспортировки клеточного материала,
- 6.4.5.2. Разработка регламента работ по транспортировке клеточного материала в интересах клинического использования,
- 6.4.5.3. Формирование соответствующей системы государственного лицензирования и контроля;

6.4.6. Адаптация к нуждам заместительной клеточной терапии технологии направленной и контролируемой дифференцировки стволовых клеток разных типов *in vitro* в функциональные клетки, пригодные для трансплантации в формате заместительной клеточной терапии:

- 6.4.6.1. Модификация отработанных на этапе экспериментальных исследований высокоэффективных протоколов направленной и контролируемой *in vitro* дифференцировки стволовых клеток разных типов в клетки органов и тканей в отношении полного неиспользования клеток животных и материалов животного происхождения;
- 6.4.6.2. Адаптация протоколов в интересах увеличения масштаба *in vitro* дифференцировки стволовых клеток разных типов в клетки органов и тканей, со снижением длительности и затратности протоколов (по возможности, с использованием роботизированных систем культивирования стволовых клеток и «биологических реакторов»);
- 6.4.6.3. Окончательная отработка системы контроля над пролиферативным статусом производных стволовых клеток разных типов, с адаптацией технологий к возможностям клинических центров;

6.4.7. Отработка техники введения клеточного материала (стволовых клеток разных типов и их производных), в формате заместительной клеточной терапии:

- 6.4.7.1. Отработка техники подготовки клеточного материала к трансплантации, в том числе:
 - 6.4.7.1.1. Выработка рекомендаций для очередного этапа контроля безопасности клеточного материала (в отношении контаминации клеток инфекционными агентами и резидуальными клетками с высокой пролиферативной активностью);
 - 6.4.7.1.2. Отработка технологии приведения клеточного материала (стволовых клеток и их производных) в формат, пригодный для введения (например, перевод клеток из монослоя в суспензию);
- 6.4.7.2. Отработка техники введения клеточного материала, обеспечивающей максимальный клинический эффект (в формате местного или системного введения, с использованием стереотаксической хирургии, и т.д.);
- 6.4.7.3. Отработка технологий, способствующих повышению выживаемости стволовых клеток и их производных, в том числе:
 - 6.4.7.3.1. Применение щадящих методов диссоциации и введения клеточного материала;
 - 6.4.7.3.2. Сокращение длительности протоколов подготовки и введения клеточного материала;
 - 6.4.7.3.3. Применение неспецифических и специфических факторов, улучшающих выживание клеточного материала при совместном введении;
- 6.4.7.4. Отработка собственно хирургической техники, обеспечивающей введение клеточного материала в точно локализованную анатомическую структуру.

6.4.8. Адаптация к нуждам клиники технологии эффективной и безопасной генетической модификации стволовых клеток разных типов и их производных для применения в формате генной или генно-клеточной терапии:

- 6.4.8.1. Адаптация к нуждам клиники логистики использования генетически модифицированных стволовых клеток и их производных, с разработкой методических рекомендаций по практическому применению технологии (доставки, учета, мер безопасности, мер контроля);
 - 6.4.8.2. Выработка специфических критериев возможности использования генной или генно-клеточной терапии в конкретных клинических случаях;
 - 6.4.8.3. Проведение клинических испытаний, условия которых позволят сделать достоверные выводы об эффективности основанной на применении стволовых клеток и их производных генной или генно-клеточной терапии в конкретных клинических ситуациях;
 - 6.4.8.4. Обеспечение долговременного контроля за реципиентами, в отношении возможной трансформации генетически модифицированных клеток;
 - 6.4.8.5. Формирование системы государственного лицензирования и контроля за осуществлением лечебной деятельности в области генной терапии.
- 6.4.9. Адаптация к нуждам клиники протоколов эффективной и безопасной модуляции собственных стволовых и прогениторных клеток организма, в формате восстановительной клеточной терапии:
- 6.4.9.1. Проведение клинических испытаний, условия которых позволят сделать достоверные выводы об эффективности терапевтических схем в конкретных клинических ситуациях;
 - 6.4.9.2. Регистрация медицинских технологий, основанных на модуляции собственных стволовых и прогениторных клеток организма (их стимуляции или ингибирования) в конкретных клинических ситуациях;
 - 6.4.9.3. Широкое внедрение медицинских технологий в клиническую практику, по конкретным показаниям.
- 6.4.10. В отдельных случаях, разработка технологии применения стволовых клеток и их производных в формате «тканевой инженерии» и отработка техники применения полученных материалов в клинической практике:
- 6.4.10.1. Создание биологически совместимых (в том числе биodeградируемых) материалов, пригодных для использования в качестве основы для культивации, дифференцировки, и/или функционирования производных стволовых клеток. Технологическое решение данной задачи может, в частности, основываться на использовании нанотехнологий;
 - 6.4.10.2. Оработка протоколов «заселения» основы (двухмерной или трехмерной) клеточным материалом и последующей культиваций и/и окончательной дифференцировкой производных стволовых клеток;
 - 6.4.10.3. Оработка хирургической техники, обеспечивающей использование «искусственной ткани» (например, костной) по определенным показаниям;
 - 6.4.10.4. Проведение клинических испытаний, условия которых позволят сделать достоверные выводы об эффективности применения медицинских технологий, основанных на «тканевой инженерии» в конкретных клинических ситуациях;
- 6.4.11. Разработка максимально полных критериев возможности использования клеточной терапии в конкретных клинических случаях
- 6.4.12. Оработка эффективных и безопасных режимов иммуносупрессорной терапии при использовании стволовых клеток разных типов и их производных в клинической практике:
- 6.4.12.1. Более широкое внедрение в клиническую практику современных технологий, позволяющих оценить адекватность иммуносупрессорной терапии (например, по концентрации препарата в биологических жидкостях);
 - 6.4.12.2. Разработка схем

иммуносупрессорной терапии, адаптированных к нуждам заместительной клеточной терапии, в вариантах для разных типов стволовых клеток и их производных, разных сайтах введения клеточного материала, разного иммунного статуса реципиентов, и т.д.

6.4.13. Отработка системы контроля, призванной свести к минимуму или полностью ликвидировать риск развития наследственных, инфекционных и онкологических заболеваний при использовании стволовых клеток разных типов и их производных в клинической практике:

- 6.4.13.1. Разработка критериев, позволяющих предупредить развитие у реципиентов наследственных заболеваний (например, болезни Гоше, талассемий) и регламентация подбора доноров клеточного материала;
- 6.4.13.2. Дальнейшее совершенствование комплекса противоэпидемических мероприятий, направленных на ликвидацию риска развития инфекционных заболеваний у реципиентов за счет строгого регламентирования работы и контроля на этапах:
 - 6.4.13.2.1. подбора доноров;
 - 6.4.13.2.2. забора клеточного материала;
 - 6.4.13.2.3. работы с клеточным материалом (включая его экспансию, хранение и транспортировку);
 - 6.4.13.2.4. введения клеточного материала реципиенту.
- 6.4.13.3. Разработка технологий, позволяющих полностью ликвидировать риск развития онкологических осложнений трансплантации клеточного материала (в первую очередь, развития тератомы и нетератомных опухолей в сайте трансплантации) за счет:
 - 6.4.13.3.1. отработки системы контроля над пролиферативным статусом производных стволовых клеток разных типов;

6.4.13.3.2. использования неспецифических факторов селекции;

6.4.13.3.3. использования специфических факторов селекции;

6.4.13.3.4. балансировки параметров иммуносупрессорной терапии.

- 6.4.13.4. Разработка технологий, позволяющих полностью ликвидировать риск злокачественной трансформации собственных стволовых клеток организма (с их неконтролируемой пролиферацией) под воздействием внешних факторов.

6.4.14. Разработка системы, позволяющую контролировать эффективность клеточной терапии (на основе неинвазивных диагностических технологий и физиологических/клинических критериев)

Раздел 7

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ГЕРОПРОТЕКЦИЯ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Главная цель – создать методику подбора комбинаций препаратов (с учетом индивидуальной генетики, возраста, состояния здоровья, образа жизни и т.д.), которые максимально (в идеале – полностью) ингибировали бы физиологические проявления старения.

7.1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

- 7.1.1. Поставить задачу разработки мультикритериальной классификации геропротекторов.
- 7.1.2. Разработать методические подходы и методологические основы поиска и испытания геропротекторов.
- 7.1.3. Установить корректные патоморфологические критерии определения причин смерти у лабораторных животных (например, приматов).
- 7.1.4. Провести сопоставление патофизиологии основных патологических процессов, приводящих к возраст-зависимой смертности у человека и лабораторных животных с целью выработки корректных подходов к интерпретации данных по влиянию геропротекторов на продолжительность и причины смерти.
- 7.1.5. Составить список-схему необходимых интегральных показателей и модельных систем для скрининга геропротекторов.
- 7.1.6. Разработать методику отбора комбинаций препаратов, наиболее эффективных в плане предотвращения развития наибольшего числа

возраст-зависимых патологий человека. Разработать математические методы планирования экспериментов и анализа результатов, включая корректные методы работы с малыми выборками.

- 7.1.7. Исследовать, существует ли значение физиологическая необходимость в сохранении состарившихся клеток в тканях.
- 7.1.8. Исследовать возможность модуляции секреции цитокинов состарившимися клетками.
- 7.1.9. Создать препарат, ингибирующий синтез проопухолевых цитокинов состарившимися клетками или стимулирующий удаление из тканей таких клеток.
- 7.1.10. Исследовать возможность активации ДНК-репаративной системы как фактора геропротекции.
- 7.1.11. Исследовать возможность активации индуцибельных эндогенных антиоксидантных систем (в частности, внутримитохондриальных) как фактора геропротекции.
- 7.1.12. Исследовать возможность активации стресс-факторов, таких как шапероны и белки теплового шока, как фактора геропротекции.
- 7.1.13. Исследовать возможность модуляции сиртуиновой цепи как фактора геропротекции.
- 7.1.14. Исследовать влияние различных геропротекторов на биомаркеры старения.
- 7.1.15. Провести эпидемиологическое исследование корреляции «маркеров старения» с частотой основных возраст-ассоциированных заболеваний (диабет, атеросклероз, БА и т. д.), событий (инфаркт миокарда, инсульты), инвалидизацией и смертностью.
- 7.1.16. Исследовать возможность использования химических шаперонов (глицерин и другие многоатомные спирты, трегалоза и другие сахара, некоторые аминокислоты, алкилированные оксибензолы и др.) как

для стабилизации белков, так и для ингибирования их ферментативной активности.

7.2. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ МЕЛАТОНИНА

- 7.2.1. Продолжать исследование влияния мелатонина на трансформацию клеток, экспрессию онкогенов, процессы апоптоза и клеточного старения.
- 7.2.2. Изучить регулирующее влияние мелатонина на обмен медиаторов и пептидов в ЦНС.
- 7.2.3. Изучить влияние мелатонина на секрецию гормонов (прежде всего APUD-системой).
- 7.2.4. Исследовать влияние мелатонина на экспрессию теломеразы и длину теломер.
- 7.2.5. Исследовать действие на продукцию свободных радикалов в митохондриях и их дальнейшую судьбу в клетке.
- 7.2.6. Исследовать роль в организме экстраэпифизарного мелатонина.

7.3. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПЕПТИДОВ

- 7.3.1. Продолжение анализа выделенных разными способами фракций пептидных экстрактов тимуса и эпифиза, исследование их на геропротективную активность.
- 7.3.2. Исследования геропротекторных свойств эпیتالона и эпیتالамина:
 - 7.3.2.1. Продолжить исследования влияния эпیتالона и эпیتالамина на механизмы экспрессии генов.
 - 7.3.2.2. Расшифровать конкретный молекулярный механизм действия эпیتالона и эпیتالамина на гены-мишени, установить посредники этих процессов с целью синтеза более эффективных аналогов этих пептидов.
 - 7.3.2.3. Исследовать влияние пептидов эпифиза на функциональные характеристики APUD-системы (системы одиночных гормонпродуцирующих

клеток) как возможной мишени действия препаратов эпیتالона и эпیتالамина.

- 7.3.2.4. Изучить влияния эпیتالона и эпیتالамина на обмен адренергических медиаторов в центральной нервной системе и чувствительность эпифиза к норадренергической стимуляции.

- 7.3.3. Исследования геропротекторных свойств виллона, тималина и тимогена.

- 7.3.3.1. Продолжить исследования влияния виллона, тималина и тимогена на механизмы экспрессии генов.
- 7.3.3.2. Расшифровать конкретный молекулярный механизм действия виллона, тимогена и тималина на гены-мишени, установить посредники этих процессов с целью синтеза более эффективных аналогов этих пептидов.

- 7.3.4. Исследование механизма действия дельтарана:

- 7.3.4.1. Исследовать влияние дельтарана на окислительные процессы в организме.
- 7.3.4.2. Изучить влияние дельтарана на разнообразные механизмы канцерогенеза, включая экспрессию онкогенов, возраст-зависимое накопление сенесных клеток и способность их к секреции проопухолевых гуморальных факторов.

- 7.3.5. Изучение роли индукции синтеза антиоксидантных ферментов и мелатонина в геропротекторных эффектах пептидных препаратов эпифиза.

- 7.3.6. Проведение экспериментальных и клинических исследований известных и вновь синтезированных пептидных препаратов на моделях старческих болезней человека (диабет, атеросклероз, гипертония и прочие) у лабораторных животных.

7.4. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ГОРМОНА РОСТА

- 7.4.1. Выяснить возможности влияния на старение путем воздействия на рецепторы IGF-1.
- 7.4.2. Разработать антагонист рецептора IGF-1.

7.5. ПОЛНОЦЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ, ВКЛЮЧАЯ АНАЛИЗ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ, СЛЕДУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ:

- 7.5.1. Тироксин;
- 7.5.2. Блокаторы перекрестных сшивок (ЭДТА, бета-аминопропионитрил, карнозин и L-ацетил-карнозин, ALT711 (альгебриум – разрушитель перекрестных сшивок));
- 7.5.3. Адаптогены (экстракт корня женшеня, элеутерококка, гинго билоба);
- 7.5.4. Фулерены и их производные как антиоксиданты;
- 7.5.5. Формы витамина Е (токоферолы и токотриенолы);
- 7.5.6. Каротиноиды (β -каротин, ликопен, лютеин, астаксантин, зеаксантин и др.);
- 7.5.7. Производные янтарной кислоты (мексидол);
- 7.5.8. Флавоноиды, антоцианы и др. полифенолы, (куркумин, ресвератрол и родственные соединения (птеростилбен), кверцетин и дигидрокверцетин, катехины и др.)

7.6. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ НЕЙРОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- 7.6.1. Выяснить конкретный спектр старческих болезней и физиологических изменений, развитие которых замедляет депренил с целью проведения в последующем клинических испытаний препарата.
- 7.6.2. Установить конкретный механизм действия геровитала и роль его как блокатора монооксидазы в замедлении старения. Проверить влияние геровитала на продолжительность жизни.

7.7. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ АНТИОКСИДАНТОВ

- 7.7.1. Исследовать влияние на канцерогенез, вызванный различными

агентами, исследование синергизма и антагонизма с другими препаратами этой группы и геропротекторами иного механизма действия.

- 7.7.2. Исследовать в сравнительном аспекте действие антиоксидантов *in vivo* и *in vitro* на механизмы апоптоза и клеточного старения.
- 7.7.3. Исследовать в сравнительном аспекте действие антиоксидантов *in vivo* и *in vitro* на процессы дифференцировки клеток и продукцию ими цитокинов.
- 7.7.4. Исследовать в сравнительном аспекте действие антиоксидантов *in vivo* и *in vitro* на синтез собственных антиоксидантных ферментов.
- 7.7.5. Исследовать в сравнительном аспекте действие антиоксидантов *in vivo* и *in vitro* на повреждения митохондриальной и ядерной ДНК и отдельных ключевых генов антистарения, теломер, мембранных структур клетки.
- 7.7.6. Выяснить влияния антиоксидантов на гормональную регуляцию, особенно на функциональную активность эпифиза и гипоталамо-гипофизарной системы.
- 7.7.7. Изучить влияния антиоксидантов на возрастные параметры иммунной системы, в частности, на инволюцию тимуса, число наивных Т-лимфоцитов, аутореактивных клонов, на тонкие изменения в составе субпопуляций лимфоцитов крови и иммунокомпетентных органов.
- 7.7.8. Изучить влияния антиоксидантов на модели различных старческих болезней – атеросклероза, диабета, ретинопатии, остеопороза и проч. и определение сферы их клинического применения (прежде всего это касается SkQ).
- 7.7.9. Исследовать в сравнительном аспекте влияние антиоксидантов на экспрессию генов, выявление генных паттернов, наиболее важных для проявления их геропротекторных эффектов.
- 7.7.10. Изучить возможность стимулирования собственной антиоксидантной системы организма.

7.8. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ БИГУАНИДОВ

- 7.8.1. Расшифровать истинный механизм влияния бигуанидов на процессы старения и выработать подходы к разработке наиболее эффективных из них.
- 7.8.2. Определить возможности клинического применения бигуанидов как препаратов против старения.

7.9. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ МИМЕТИКОВ КАЛОРИЧЕСКОГО ОГРАНИЧЕНИЯ (CALORIC RESTRICTION)

- 7.9.1. Выяснить конкретный механизм геропротекторного действия ограничения питания.
- 7.9.2. Верифицировать роль ограничения метионина в эффектах ограничения питания.
- 7.9.3. Поиск и исследования миметиков ограничения калорий.

7.10. РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СИГНАЛИНГ P66SHC

- 7.10.1. Синтезировать ингибитор сигнала p66shc, воспроизводящий эффекты нокаута.
- 7.10.2. Провести исследование геропротекторных свойств и побочных эффектов такого ингибитора.

7.11. ПОИСК БЕЗОПАСНОГО АКТИВАТОРА УДЛИНЕНИЯ ТЕЛОМЕР

- 7.11.1. Поиск эффективных активаторов удлинения теломер.
- 7.11.2. Изучение онкогенных свойств активаторов экспрессии теломеразы.
- 7.11.3. Поиск путей удлинения теломер без активации экспрессии теломеразы (или в комбинации с последующим ингибированием её экспрессии).
- 7.11.4. Изучение влияния активаторов удлинения теломер на продолжительность жизни, физиологические

показатели и патоморфологию животных.

7.12. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО РАЗРАБОТКЕ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

- 7.12.1. Создание препаратов для замедления накопления липофусцина.
- 7.12.2. Создание препаратов для растворения липофусцина.
- 7.12.3. Исследование возможностей ревитализации хроматина с помощью лекарств, например, гистоновых деацетилаз.
- 7.12.4. Создание терапии сращивания поврежденных сплайсом.
- 7.12.5. Создание препаратов и методов активации оборота белков.
- 7.12.6. Создание препаратов, усиливающих деление митохондрий.
- 7.12.7. Разработка терапии для усиления лизосомальных ферментов.
- 7.12.8. Создание препаратов и методик для увеличения экспрессии полезных генов (например, Lamp2a, Lon, белков протеасом, ген Klotho.)
- 7.12.9. Изучение особенностей гликирования белков и усвояемости глюкозы. Создание препаратов, понижающих уровень глюкозы.
- 7.12.10. Создание препаратов, замедляющих гликирование.
- 7.12.11. Разработка новых лекарственных средств для предотвращения размножения клонов мутантной ДНК митохондрий.
- 7.12.12. Разработка лекарственных средств на основе хелаторов металлов для предотвращения взаимодействия бета-амилоида с медью и цинком.
- 7.12.13. Создание препаратов-разрушителей перекрестных сшивок.
- 7.12.14. Создание препаратов для стимуляции фибробластов и МСК.
- 7.12.15. Создание препаратов, избирательно удаляющих Т-клетки.
- 7.12.16. Разработка методов ингибирования инволюции тимуса и восстановления нейроэндокринной и иммунной систем.

Раздел 8

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинические испытания и утверждение показаний к препаратам, увеличивающих продолжительность жизни человека, является чрезвычайно трудной задачей. Поскольку такие лекарства должны назначаться вполне здоровым людям и в течение длительного срока, иногда на протяжении десятилетий, то, очевидно, что к их безопасности должны предъявляться исключительно высокие требования.

Прежде всего, это касается побочных эффектов, вероятность развития которых должна практически быть нулевой. Если при таких испытаниях установлено снижение смертности, то будут необходимы длительные многолетние, даже в течение десятилетий, клинические исследования.

Все это создает дополнительные трудности, поскольку в течение столь больших периодов времени могут изменяться как законодательство, касающееся патентных прав, так и регуляторные требования к самим испытаниям. Важным аспектом проблемы являются этические требования к их проведению и вопросы стандартизации.

Следует признать, что в настоящее время отсутствуют нормативные документы, регламентирующие проведение клинических испытаний препаратов, предназначенных для увеличения продолжительности жизни человека и до настоящего времени Управление по продовольствию и лекарствам США (US Food and Drug Administration) не утверждает такие средства.

Препараты, замедляющие старение, могут быть введены в профилактическую медицину через испытания на людях при специфических болезнях или состояниях, в зависимости от того, противостоят ли эти препараты прогрессии болезни в

испытаниях, длящихся относительно короткое время.

Как показали исследования, выполненные в Институте геронтологии АМН Украины, удобной объектом для изучения эффективности геропротекторов являются люди с признаками ускоренного старения. По данным О.В. Коркушко и соавт. (2003) к такой категории могут быть отнесены лица, страдающие ишемической болезнью сердца. Авторы полагают, что ишемическая болезнь сердца является результатом ускоренного развития возрастных изменений сердечно-сосудистой системы и организма в целом.

В монографии О.В. Коркушко и соавт. (2003) приводится подробное описание методики оценки геропротекторного эффекта фармакологических препаратов на примере исследования пептидных препаратов тимуса и эпифиза. Эффективность препаратов оценивалась на основании динамики показателей субъективного состояния, функционального возраста физиологических систем организма, параметров физической и умственной работоспособности, иммунитета, костной ткани, обезвреживающей способности печени, липидного спектра крови, толерантности к углеводам, кислородного тканевого обмена, вегетативной регуляции и функционального состояния желез внутренней секреции.

Важно отметить, что исследование выполнялось в течение 6-12 лет и критерием эффективности изученных в клинике препаратов тимуса и эпифиза, явилось снижение смертности пациентов, получавших геропротекторы, при сравнении с группой контрольных пациентов.

8.1. РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ В ОПЫТАХ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ И ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ У ЛЮДЕЙ.

8.1.1. Выбор экспериментальной модели

При планировании исследования, экспериментатор должен ответить на три основных вопроса:

1. Достаточно ли разумна стоимость исследования при использовании числа животных, необходимого для получения статистически надежных результатов?
2. Воспроизводимы ли экспериментальные условия проведения эксперимента, включая генетическую принадлежность и характеристику животных?
3. Отвечают ли характеристики экспериментальной модели тем задачам, которые поставлены перед экспериментом?

8.1.2. Выбор маркеров биологического возраста

Цели и задачи: определение критериев, которым должны удовлетворять маркеры биологического возраста, и составление списка минимально необходимых маркеров и расширенного их списка.

8.1.3. Разработка унифицированных протоколов испытаний эффективности потенциальных геропротекторов на животных (обезьяны, крысы, мыши, плодовые мухи, нематоды, дрожжи).

Протокол должен включать следующие сведения о животных:

- вид, линия, пол,
- условия их содержания,
- возраст в начале воздействия,
- принципы рандомизации животных,
- способы введения препаратов,
- дозы и режим введения препаратов,
- особенности наблюдения за животными,
- потребление корма и воды,
- температура тела,

- эстральная функция (у самок),
- двигательная активность животных (тесты «открытое поле», «челночный лабиринт» и «приподнятый крестообразный лабиринт»),
- физическая сила и утомляемость,
- необходимые биохимические и гормональные исследования, включая длину теломер,
- патоморфологические исследования,
- параметры продолжительности жизни,
- статистические методы обработки полученных данных.

8.2. ПОДГОТОВКА РЕЙТИНГОВОГО СПИСКА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ ДЛЯ ПЕРВООЧЕРЕДНЫХ ПРЕДКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Осуществляется группой экспертов – специалистов в области геронтологии и фармакологии.

В список могут быть включены:

1. Пептидные препараты эпифиза (эпиталамин и эпиталон)
2. Мелатонин
3. Метформин
4. SkQ-1
5. Дельтаран
6. Ресвератрол
7. Рапамицин
8. Янтарная кислота
9. Препараты, замедляющие гликирование
10. Депренил
11. Энтеросорбенты
12. Разработка рациональных схем комбинации геропротекторов

8.3. РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

Задачей программы является подготовка рабочей группой экспертов критического обзора, системы и методологии оценки доказательств геропротекторной активности и эффективности препарата или иного средства. Эксперты также могли бы

давать рекомендации о необходимости дополнительных исследований.

Критерии, которые могут быть использованы для оценки, должны быть определены как степени доказанности эффективности тех или иных рекомендаций по применению геропротекторов. Таких степеней может быть четыре:

1. Имеются достаточные доказательства геропротекторной эффективности средства, подтвержденные в эпидемиологических многоцентровых рандомизированных исследованиях;
2. Эффективность средства подтверждена многочисленными экспериментальными исследованиями на животных разных видов, тогда как достаточные доказательства эффективности в эпидемиологических многоцентровых рандомизированных исследованиях отсутствуют или получены только в отдельных наблюдениях;
3. Об эффективности средств имеются единичные сообщения, степень надежности которых достаточно высока;
4. Имеются единичные неподтвержденные сообщения об эффективности средства.

8.4. РАЗРАБОТКА ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

8.5. СОЗДАНИЕ МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ БАЗЫ ПРОГРАММЫ «ГЕРОПРОТЕКТОРЫ» (частный пример)

Организация Научно-производственного центра «Геропротектор», включающего:

1. SPF виварий (на 20-30 тыс. животных – грызунов)
 - мыши аутбредные
 - мыши инбредные
 - мыши трансгенные и генетически модифицированные
 - крысы
 - плодовые мушки
 - нематоды
 - дрожжи
2. Лаборатория ветеринарного и генетического контроля
3. Научно-исследовательский отдел

Лаборатории:

- молекулярной биологии
- цитогеронтологии
- патоморфологии
- стволовых клеток
- поведенческих и когнитивных исследований
- патологической физиологии
- эндокринологии
- иммунологии
- биохимии
- онкогеронтологии
- питания
- фармакологии и токсикологии
- фитогеронтологии
- физической культуры
- экологической геронтологии
- математических методов и статистики

4. Научно-клинический отдел

Отделение профилактической геронтологии

Отделения:

- кардиологии
- пульмонологии
- нефрологии
- простатологии
- геронтопсихиатрическое
- ортопедии и травматологии
- офтальмологии
- косметологии и пластической хирургии
- сурдологии
- дневной стационар
- «тревожная кнопка»
- хоспис

5. Научно-организационный отдел:

- Аналитическая лаборатория (поиск и анализ научной литературы)
- Группа международных связей
- Редакторско-издательская группа
- Научная библиотека

6. Производственный отдел

- Завод синтетических пептидных препаратов
- Лаборатория органического синтеза

7. Научно-технический отдел

Раздел 9

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ

ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

По распространённому определению, биомаркеры старения – это биологические параметры организма, которые или по отдельности, или в сложной комбинации, определяют функциональные возможности стареющего организма лучше, чем его хронологический возраст.

Потенциальные биомаркеры старения должны удовлетворять следующим условиям:

1. Предсказывать результаты широкого круга тестов на старение (биохимических, физиологических и поведенческих) и делать это лучше, чем хронологический возраст.

2. Предсказывать оставшееся время жизни индивида, обозначая возраст, в котором около 90% популяции остаются живы. Предсказательная сила должна учитывать возможность появления наиболее распространённых болезней, связанных со старением.

3. Процедура измерения биомаркера не должна влиять на ожидаемую продолжительность жизни.

Вероятно, что биомаркеры с хорошей предсказательной силой, должны отражать не просто изменения, связанные с возрастом, а какие-либо дегенеративные процессы, происходящие в организме. Главная цель заключается в том, чтобы научиться определять, как долго и как хорошо в процессе старения будут работать те или иные физиологические функции организма. В конечном счёте, биомаркеры старения будут использоваться для разработки лекарств, или иных воздействий, замедляющих процесс старения и увеличивающих продолжительность жизни.

Существуют объективные препятствия на

пути поиска информативных биомаркеров старения:

1. Точно не известен механизм старения. Существуют десятки гипотез, по-разному объясняющих феномен старения.

2. Варьирование биологических параметров между индивидуумами и неточности при измерении значений. Эти разбросы могут быть достаточно велики для того, чтобы затмить собой различия в измеряемых параметрах.

3. Перекрывание событий старения и появления болезней. С возрастом повышается риск развития многих заболеваний, которые, в свою очередь, могут влиять на процесс старения.

4. Непонятно, как классифицировать возрастные изменения: неизвестно, которые из них значимы, и являются индикатором необратимых возрастных изменений, а какими можно пренебречь. Неизвестно также, где находятся пороговые границы для тех или иных возрастных изменений, при пересечении которых происходят значительные, критические изменения в организме.

5. Недостаточная финансовая поддержка работ, связанных с поиском биомаркеров старения.

Работы по поиску биомаркеров старения должны включать в себя полномасштабные междисциплинарные исследования, с участием лабораторий разных стран. Примером организации подобного исследования может служить европейский проект по идентификации генов долгожительства GENetics of Healthy Aging (GENA), объединяющий усилия учёных европейских стран и Китая.

Приоритетной целью исследования является идентификация набора биомаркеров старения для человека и животных.

Основные задачи исследования:

1. Верифицировать уже известные параметры, изменяющиеся с возрастом, в качестве возможных биомаркеров старения для человека и животных.

2. Экспериментально найти оптимальное сочетание маркеров старения, удовлетворяющих вышеуказанному определению биомаркера старения. Приоритетным направлением данной задачи является определение биомаркера старения для человека.

3. Поиск принципиально новых биомаркеров старения.

9.1. ОБРАБОТКА МАССИВА ИНФОРМАЦИИ, КАСАЮЩЕГОСЯ УЖЕ НАЙДЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ

Цель – определение круга претендентов на роль молекулярных маркеров старения и видов модельных организмов, используемых для выполнения задачи

9.1.1. Количественная оценка коэффициента корреляции между возрастом животных и потенциальными биомаркерами старения, в результате которой необходимо выбрать модельных животных (предлагается использовать млекопитающих, желательно, с полностью секвенированным геномом).

9.1.2. Сравнительные исследования животных с «пренебрежимым» старением и их ближайших родственников (например, голого землекопа *Heterocephalus glaber* с продолжительностью жизни 25-28 лет, и близкородственной землеройки, живущей всего 2-3 года), в результате которых могут быть не только обнаружены биомаркеры старения, но и идентифицированы различия в программах старения.

9.1.3. Изучение потенциальных биомаркеров старения:

9.1.3.1. длина теломер и активность теломеразы;

9.1.3.2. окислительные повреждения ДНК (8-оксогуанин), белков (например, карбонилирование) и липидов (малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненаль);

9.1.3.3. делеции митохондриальной ДНК (так называемые «common deletions», наиболее часто встречающиеся в нейронах головного мозга);

9.1.3.4. мутации в геномной ДНК;

9.1.3.5. метилирование ДНК, изменяющие активность промоторов;

9.1.3.6. уровень репарации ДНК;

9.1.3.7. профиль экспрессии генов;

9.1.3.8. фосфорилирование гистонов;

9.1.3.9. активность ряда ферментов (бета-

галактозидаза, ферменты гликолиза, электронно-транспортной цепи митохондрий и мн. др.);

9.1.3.10. ответ клеток на стрессорные воздействия (белки теплового шока);

9.1.3.11. цитокины воспаления (IL-6, TNF- α , IL-1 β) и гормоны (гормон роста, тиреотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста 1), а также чувствительность к ним тканей;

9.1.3.12. антиоксидантный статус на клеточном и организменном уровне, активность антиоксидантных ферментов: тиоредоксина, пероксиредоксина, супероксиддисмутазы, уровень аполипептидов в сыворотке крови;

9.1.3.13. гистологические изменения;

9.1.3.14. физиологические и психологические функции.

9.2. КОМПЛЕКС ИССЛЕДОВАНИЙ С ВЫБРАННЫМИ МОДЕЛЬНЫМИ ЖИВОТНЫМИ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ БИОМАРКЕРАМИ СТАРЕНИЯ

9.2.1. Проведение исследований по измерению комплекса выбранных параметров – потенциальных биомаркеров у стареющих модельных животных – со следующими особенностями:

- Большое количество исследуемых параметров у одного и того же вида животного, получаемые в результате неинвазивных и инвазивных методов исследования;
- Параметры определяют с промежутками, составляющими 10-20% от средней продолжительности жизни, что позволит получить детальную картину возрастных изменений;
- Большое количество подопытных животных (от 1000 для каждого вида), что обеспечит высокую достоверность полученных результатов;
- Независимый статистический анализ полученных данных для каждого вида животного, а также сравнение биомаркеров старения у организмов с пренебрежимым старением и их генетически близких родственников без такой особенности.

9.3. ПОЛНОМАСШТАБНЫЙ КОМПЛЕКС ИССЛЕДОВАНИЙ НА ВЫБРАННЫХ ПАЦИЕНТАХ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ В ТЕЧЕНИЕ ВСЕЙ ЖИЗНИ

- 9.3.1. Привлечение к исследованию большого количества (десятки тысяч) здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 80 лет. Желательно, чтобы в исследовании участвовали однайцевые близнецы, в том числе из семей, в которых достаточно часто встречаются долгожители.
- 9.3.2. Сбор предварительной информации по комплексному состоянию здоровья каждого пациента:
 - 9.3.2.1. поведенческие, психологические, физиологические, биохимические и генетические тесты;
 - 9.3.2.2. аспекты жизни индивидуума, включая не только сугубо генетические и медицинские данные, но и социодемографические характеристики.
 - 9.3.2.3. полный сиквенс генома каждого испытуемого, или, по крайней мере, анализ полиморфизма единичных нуклеотидных замен (SNP).
- 9.3.3. Измерение предположительных биомаркеров старения с помощью неинвазивных процедур, которые ограничены экспериментами с образцами крови, физиологическими тестами и измерениями, в том числе ядерно-магнитный резонансом и позитронно-эмиссионной томографией, а также, возможно, биопсией кожи, мышц и жировой ткани.
- 9.3.4. Проведение повторных комплексов исследований на протяжении всей жизни испытуемых с интервалом 3-5 лет.
- 9.3.5. В случае смерти пациента точное установление ее причин и в дальнейшем – их классификация.
- 9.3.6. Анализ результатов исследования с помощью многомерной логистической регрессии.

9.4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЕЙШИХ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИХ РАЗРАБОТОК В ОБЛАСТИ ГЕНОМИКИ И ПРОТЕОМИКИ С ЦЕЛЬЮ ИДЕНТИФИКАЦИИ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ

- 9.4.1. Поиск биомаркеров старения среди молекул РНК (мРНК, малых некодирующих РНК) с помощью высокопроизводительных микрочипов.
- 9.4.2. Поиск белковых биомаркеров старения с развитием соответствующих методов протеомного анализа

9.5. СОПУТСТВУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПОИСКУ БИОМАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ

- 9.5.1. Фундаментальные работы в области исследования феномена старения на клеточном и организменном уровнях.
- 9.5.2. Усовершенствование методов исследования:
 - 9.5.2.1. Реализация концепции «лаборатории на чипе», позволяющей проводить многочисленные молекулярные и биохимические исследования образцов тканей и клеток;
 - 9.5.2.2. Разработка методик, позволяющих неинвазивным способом, *in vivo*, оценивать клеточный состав и функциональное состояние клеток в ткани;
 - 9.5.2.3. Разработка математического аппарата для анализа результатов по поиску биомаркеров старения.

Раздел 10

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ, ДОЛГОЛЕТИЯ И СТАРЕНИЯ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

Все классические теории старения имеют между собой много общего, различаясь постулированием причин и акцентированием тех или иных аспектов старения. Математическое моделирование позволяет сравнивать различные теории, выделять их общие положения и проверять их соответствие современным данным о старении и долголетию.

Старение физиологических систем организма необходимо рассматривать с двух позиций: детально описывать саму систему (структуру), и её поведение (функцию).

В настоящее время существует множество моделей, описывающих функционирование физиологических систем, находящихся в стационарном режиме (работающих в «быстром» времени). Однако моделей, в которых рассматривается поведение этих систем в «медленном» времени (процессы старения) практически нет.

Целью моделирования является как анализ собственно старения рассматриваемых систем, так и получение основы для построения их моделей в рамках концепции естественных технологий. Она была предложена в 1989 году академиком А.М. Уголевым и является системно-биологической основой математического моделирования процессов старения. В рамках этой концепции организм рассматривается как система, реализующая различные технологические цепочки поддержания жизни. В биологических системах технология представляет собой совокупность механизмов и способов преобразования вещества, энергии и

информации для обеспечения целостности организма.

Важное место в моделировании процессов старения займёт сценарный подход, позволяющий проводить многовариантный ситуационный анализ процессов старения, включая наступление смерти. Сценарий связывает между собой, с одной стороны, изменение внешних условий, а с другой – изменение собственных переменных системы. Сценарный подход в рамках концепции естественных технологий может применяться для прогнозирования поведения систем организма и определения продолжительности жизни человека при тех или иных экологических, социальных и экономических условиях.

Для моделирования продолжительности активной жизни могут использоваться многостадийные демографические модели, марковские и полумарковские модели, модели с нечёткой логикой. Модели рассматривают различные уровни потери здоровья от полного здоровья до смерти. Модели различаются по характеристикам законов перехода между состояниями и по принципам отнесения индивидуума к конкретным состояниям.

Старение, продолжительность жизни, изменение состояния здоровья подвержены множеству неконтролируемых факторов и описываются как случайные процессы, которые можно изучать только при их массовом проявлении, то есть при изучении групп индивидуумов и популяций. При этом существенным оказывается учёт специфики собираемых статистических данных и специфические свойства популяции.

Очевидно, что для всестороннего изучения процессов старения с помощью методов математического моделирования необходима целевая широкомасштабная научно-исследовательская программа.

10.1. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ

10.1.1. Анализ процессов регулирования и управления в биологических системах как основа изучения феномена старения:

- 10.1.1.1. Разработка концепции и математических моделей, объясняющих феномен старения как результат регулирования и управления в сложноорганизованных биологических системах;
- 10.1.1.2. Анализ защитных систем организма с точки зрения развития и предотвращения старения;
- 10.1.1.3. Анализ роли сознания в управлении процессами в организме человека;
- 10.1.1.4. Моделирование регуляторных и защитных систем организма (нервная, гуморальная, иммунная системы и т.д.);
- 10.1.1.5. Анализ механизмов возникновения феномена долголетия с точки зрения регулирования жизнедеятельности (соотношения параметров, склонности к заболеваниям, уязвимости).

10.1.2. Моделирование нормального и патологического старения:

- 10.1.2.1. Моделирование модулирующих процессов «аллостатической нагрузки» на развитие старения и продолжительность жизни;
- 10.1.2.2. Моделирование изменения свойств и накопления окисленных белков с возрастом. Влияние на состояние организма человека;
- 10.1.2.3. Моделирование старения «здорового» организма;
- 10.1.2.4. Моделирование «возрастной» заболеваемости:
 - 10.1.2.4.1. Роль возрастных и хронических заболеваний в сокращении продолжительности жизни по сравнению с предсказываемой
- 10.1.2.5. Моделирование прогерии;
- 10.1.2.6. Моделирование болезни Альцгеймера.

10.1.3. Старение и оптимальность биологических систем:

- 10.1.3.1. Математическое моделирование эволюционно оптимальных стратегий развития, репродукции и выживания;
- 10.1.3.2. Моделирование индивидуальных паттернов реализации оптимальных эволюционных стратегий (яйценосение у плодовых мушек);
- 10.1.3.3. Моделирование возникновения долгоживущих особей как результат индивидуальных особенностей распределения ресурсов;
- 10.1.3.4. Моделирование индивидуальных и популяционных механизмов репродуктивного и пострепродуктивного поведения с точки зрения оптимальности продолжительности жизни.

10.1.4. Моделирование реакций организма на его окружение и роль этих реакций в старении:

- 10.1.4.1. Моделирование криогенных воздействий на клетку;
- 10.1.4.2. Моделирование криогенных воздействий на целостный организм;
- 10.1.4.3. Моделирование физиологических адаптаций и старения;
- 10.1.4.4. Моделирование результатов слабых воздействий на живые организмы;
- 10.1.4.5. Моделирование изменения адаптационных свойств организма с возрастом;
- 10.1.4.6. Сравнительный анализ характеристик старения в изменяющихся условиях.

10.1.5. Эволюционные аспекты старения:

- 10.1.5.1. Математическое обоснование предопределённости старения как оптимальной стратегии эволюции;
- 10.1.5.2. Математическое моделирование процессов искусственного отбора, направленного на увеличение продолжительности жизни:
 - 10.1.5.2.1. Оценка оптимальности процессов естественного отбора;
 - 10.1.5.2.2. Проверка гипотезы оптимальности при искусственном отборе.
- 10.1.5.3. Взаимосвязь эволюции и сознания

человека (сознание как продукт эволюции, сознание как механизм эволюции).

10.1.6. Математические модели механизмов старения физиологических систем организма:

- 10.1.6.1. Моделирование процессов старения нервной системы;
- 10.1.6.2. Моделирование процессов старения головного мозга;
- 10.1.6.3. Моделирование старения регуляторных систем организма;
- 10.1.6.4. Возрастное старение в моделях энергетики организма;
- 10.1.6.5. Моделирование процессов деления и роста клеток и морфогенеза;
- 10.1.6.6. Моделирование субклеточных транспортных процессов (проникновение белков через мембрану, облегченный транспорт, активный транспорт);
- 10.1.6.7. Моделирование роли клеточных процессов в старении;
- 10.1.6.8. Модель виртуальной стареющей ткани;
- 10.1.6.9. Моделирование систем контроля онтогенеза;
- 10.1.6.10. Математическая модель старения костного мозга и кроветворной системы;
- 10.1.6.11. Математическая модель старения сердца и сосудистой системы;
- 10.1.6.12. Математическая модель старения репродуктивной системы организма;
- 10.1.6.13. Математическая модель старения гормональной системы;
- 10.1.6.14. Виртуальная модель стареющего организма:
 - 10.1.6.14.1. Создание модели нематоды *C.elegans*;
 - 10.1.6.14.2. Создание модели организма плодовой мушки дрозофилы;
 - 10.1.6.14.3. Создание модели организма человека.

10.2. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ В РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ОРГАНИЗМА

10.2.1. Разработка концепции старения как снижения

функциональных способностей естественных технологических систем [А.М. Уголев, 1989; В.Н. Новосельцев, 1992]:

- 10.2.1.1. Разработка структурных моделей совокупности естественных технологий;
- 10.2.1.2. Определение оптимальной размерности системы естественных технологий для моделирования старения;
- 10.2.1.3. Разработка интегрирующей модели гомеостаза;
- 10.2.1.4. Разработка концепции естественной смерти от старости в модели естественной технологии;
- 10.2.1.5. Разработка модели клеточных процессов в рамках системы естественных технологий.

10.2.2. Моделирование отдельных систем организма как существенных элементов системы естественных технологий:

- 10.2.2.1. Желудочно-кишечный тракт;
- 10.2.2.2. Лёгочная система;
- 10.2.2.3. Почки;
- 10.2.2.4. Печень;
- 10.2.2.5. Костный мозг (кроветворная система);
- 10.2.2.6. Кровообращение;
- 10.2.2.7. Иммунная система;
- 10.2.2.8. Центральная и периферическая нервные системы;
- 10.2.2.9. Терморегуляция;
- 10.2.2.10. Гормональные системы.

10.2.3. Моделирование интегрирующих связей в системе естественных технологий организма:

- 10.2.3.1. Моделирование блока гомеостаза как центрального элемента, объединяющего процессы естественных технологий;
- 10.2.3.2. Моделирование междисциплинарных интерфейсов старение/гомеостаз и гомеостаз/старение;
- 10.2.3.3. Моделирование гомеостаза.

10.2.4. Сценарное моделирование процессов старения и наступления смерти в рамках концепции естественных технологий организма:

- 10.2.4.1. Проверка результатов моделирования по данным о

старении и продолжительности жизни человека (Тула, Екатеринбург, Москва);

10.2.4.2. Построение прогноза продолжительности жизни для различных сценариев изменения экологической обстановки в России;

10.2.4.3. Построение прогноза продолжительности жизни в различных регионах России.

10.3. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

10.3.1. Разработка общих концепций моделирования и математических моделей для предсказания ожидаемой продолжительности жизни экспериментальных животных и человека:

10.3.1.1. Животные:

10.3.1.1.1. Разработка математических моделей для предсказания продолжительности жизни дрозофилы;

10.3.1.1.2. Разработка математических моделей для предсказания жизни у плодовых мушек Medfly и Mexfly;

10.3.1.1.3. Разработка математических моделей для предсказания продолжительности жизни у грызунов (мыши, крысы).

10.3.1.2. Человек:

10.3.1.2.1. Определение генетических детерминантов продолжительности жизни;

10.3.1.2.2. Выяснение роли окружающей среды и медицинского обслуживания в изменении продолжительности жизни.

10.3.2. Математические модели, описывающие продолжительность здоровой жизни: (многостадийные модели, марковские модели, модели с нечёткой логикой)

10.3.2.1. Животные:

10.3.2.1.1. Модели с дебилизацией (супинное поведение);

10.3.2.1.2. Разработка возрастных биологических индексов (поведенческих, физиологических).

10.3.2.2. Человек:

10.3.2.2.1. Разработка возрастных биологических индексов;

10.3.2.2.2. Математические модели биологического возраста;

10.3.2.2.3. Моделирование болезней старения;

10.3.2.2.4. Моделирование процессов дизабильности;

10.3.2.2.5. Математические модели инвалидности.

10.3.3. Моделирование процессов воздействия на организм с целью увеличения продолжительности жизни:

10.3.3.1. Моделирование результатов воздействия на мозг (электрические, электромагнитные и т.д.) с целью продления жизни;

10.3.3.2. Моделирование результатов фармакологических воздействий с целью продления жизни (протеомика);

10.3.3.3. Моделирование результатов субклеточных воздействий на продолжительность жизни (ион Скулачёва);

10.3.3.4. Моделирование влияния криогенных воздействий на продолжительность жизни;

10.3.3.5. Моделирование стрессорных воздействий;

10.3.3.6. Моделирование эффекта гормезиса;

10.3.3.7. Анализ связей между стресс-устойчивостью и продолжительностью жизни у модельных животных и у человека;

10.3.3.8. Влияние холодовых воздействий;

10.3.3.9. Моделирование калорических ограничений и ограничений питания;

10.3.3.10. Анализ роли ограничения репродукции;

10.3.3.11. Моделирование роли генетических модификаций;

10.3.3.12. Влияние условий жизни и различных этнических и религиозных культур на продолжительность жизни (индейцы Аче, секта гуттеритов, мормоны и пр.);

10.3.3.13. Применение геропротекторов (мелатонин, пептиды и т.д.);

10.3.3.14. Анализ эффектов радиации;

10.3.3.15. Анализ и моделирование слабых воздействий на организм человека.

10.3.4. Анализ и моделирование изменения продолжительности жизни человека в исторической перспективе:

- 10.3.4.1. Моделирование изменения продолжительности жизни человека на основании палеодемографических данных. Расчёт таблиц дожития и распределения возраста смерти;
- 10.3.4.2. Моделирование и анализ феномена радикального увеличения продолжительности жизни человека от древности до нашего времени.

10.3.5. Анализ и развитие существующих математических моделей продолжительности жизни (критика, выявление достоинств и недостатков):

- 10.3.5.1. Математическое моделирование феномена существования видовой продолжительности жизни;
- 10.3.5.2. Развитие классических моделей продолжительности жизни с учётом гетерогенности популяции;
- 10.3.5.3. Подход Л. Пиантанелли;
- 10.3.5.4. Гомеостатический подход В.Н. Новосельцева;
- 10.3.5.5. Рассмотрение прочих моделей.

10.4. РАЗВИТИЕ МЕТОДОЛОГИИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ, ПОТЕРИ ЗДОРОВЬЯ И СМЕРТНОСТИ

10.4.1. Применение различных математических подходов к моделированию старения:

- 10.4.1.1. Балансные модели (модели Т. Пенны, Плетчера-Нойхаузера и их развитие);
- 10.4.1.2. Модели теории надёжности (В. Кольтовера, модели Л. и Н. Гавриловых, М. Никулина и их развитие);
- 10.4.1.3. Гетерогенность (подход А.И. Яшина, А.И. Михальского);
- 10.4.1.4. Стохастическое моделирование;
- 10.4.1.5. Энергетический гомеостатический подход к моделированию старения;
- 10.4.1.6. Кислородные гомеостатические модели (подход В.Н. Новосельцева);

- 10.4.1.7. Популяционные модели старения;
- 10.4.1.8. Синергетические модели (подход Г.Г. Малинецкого);
- 10.4.1.9. Междисциплинарное моделирование (подход В.Н. Новосельцева).

10.4.2. Построение математических моделей, учитывающих неопределённости в структуре и параметрах процессов старения и долгожительства:

- 10.4.2.1. Применение современных методов анализа данных в условиях неопределённости. Учёт частичной наблюдаемости процессов старения и потери здоровья;
- 10.4.2.2. Развитие формальных стохастических моделей старения.

10.4.3. Идентификация математических моделей старения по неполным данным:

- 10.4.3.1. Формулировка требований к объёму и качеству информации, необходимой для идентификации математических моделей старения;
- 10.4.3.2. Экспериментальная оценка точности получаемых моделей по симулированным данным.

10.4.4. Разработка методов планирования экспериментов по изучению продолжительности жизни на экспериментальных животных:

- 10.4.4.1. Планирование экспериментов по влиянию ограничения питания на продолжительность жизни и старение;
- 10.4.4.2. Планирование экспериментов по влиянию стрессорных воздействий на продолжительность жизни и старение;
- 10.4.4.3. Планирование экспериментов по роли ограничения репродукции;
- 10.4.4.4. Планирование экспериментов по увеличению продолжительности жизни при применении геропротекторов.

10.4.5. Развитие компьютерной базы моделирования старения:

- 10.4.5.1. Анализ специализированных языков моделирования с точки

зрения их использования для моделирования старения (Simula, SBML и пр.);

- 10.4.5.2. Создание компьютерных математических моделей старения, учитывающие принципы эволюции человека и животных.

10.5. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И ПОТЕРИ ЗДОРОВЬЯ НА УРОВНЕ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП И ПОПУЛЯЦИЙ

10.5.1. Методы анализа, учитывающие специфику и организацию сбора данных:

- 10.5.1.1. Построение математических моделей изменения показателей здоровья, заболеваемости и смертности населения на основании продольных и поперечных данных (включая когортный анализ по данным, полученным по временным срезам).

10.5.2. Анализ данных популяционной генетики:

- 10.5.2.1. Математическое моделирование для поиска генетических детерминант здорового долголетия.

10.5.3. Математическое моделирование и анализ связи хронической заболеваемости со старением и смертностью людей:

- 10.5.3.1. Изучение и моделирование связи между уровнем хронической инвалидизации и смертностью в пожилых возрастах.
- 10.5.3.2. Моделирование влияния сочетанной заболеваемости на смертность.

10.6. РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ ПЕРЕНОСА РЕЗУЛЬТАТОВ ПО ПРОДЛЕНИЮ ЖИЗНИ, ПОЛУЧЕННЫХ НА МОДЕЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ, НА ЧЕЛОВЕКА

10.6.1. Генетический уровень:

- 10.6.1.1. Моделирование влияния экспрессии генов, общих

для человека и животных на продолжительность жизни;

- 10.6.1.2. Анализ роли эволюционно консервативных генов.

10.6.2. Клеточный уровень:

- 10.6.2.1. Моделирование восстановительных реакций, защищающих организм животных и человека от повреждений. Оксидативная уязвимость организма;
- 10.6.2.2. Моделирование реакций потребления, выработки и запасаения энергии на клеточном уровне для объяснения различий в видовой продолжительности жизни животных и человека.

10.6.3. Субклеточный уровень:

- 10.6.3.1. Моделирование процессов репарации и повреждение белков (протеомика).

10.6.4. Системный уровень:

- 10.6.4.1. Моделирование гомеостаза и гомеоклаза у человека и животных.

10.6.5. Внешние воздействия:

- 10.6.5.1. Разработка математических моделей, описывающих эффекты влияния внешних воздействий на продолжительность жизни лабораторных животных в терминах адаптации, перераспределения энергии между жизненно важными функциями организма и нормы реакции;
- 10.6.5.2. Моделирование влияния на продолжительность жизни событий и воздействий, оказываемых на организм на различных этапах онтогенеза (животные и человек);
- 10.6.5.3. Математическое моделирование принципов потери здоровья, общих для животных и человека.

10.6.6. Эволюционные механизмы:

- 10.6.6.1. Математическое моделирование и получение оценок пределов изменения видовой продолжительности жизни различных животных и человека.

Раздел 11

МИКРОЭКОЛОГИЯ И СТАРЕНИЕ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

11.1. ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ЭКОСИСТЕМЫ «МИКРОФЛОРА-ОРГАНИЗМ» В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

- 11.1.1. Изучение собственно микрофлоры и ее изменения в процессе старения;
- 11.1.2. Исследования возрастных изменений эпителия, взаимодействующего с микрофлорой, с его фронтальными системами, такими как: гликопротеидные антигены, лактоферрин, система локального иммунитета (s-IgA);
- 11.1.3. Исследования возрастных изменений приэпителиального слоя, представляющего собой единую интегрированную систему, матрикс, включающий бактериальный гликокаликс, экспонированные гликопротеиды эпителиальных клеток, эпителиальные полисахариды с распределенной в этом матриксе низкомолекулярными метаболитами различного происхождения, минеральными и органическими ионами.
- 11.1.4. Исследования возрастных изменений состава и качества слизи как среды обитания микрофлоры
- 11.1.5. Исследования возрастных изменений состояния барьерных тканей организма, в том числе характера специфических рецепторов для бактерий
- 11.1.6. Исследования возрастных

изменений метаболической активности кишечной микрофлоры

- 11.1.7. Исследования возрастных изменений продукции микроорганизмами биологически активных соединений (витаминов, гормонов, антибиотиков, токсинов и др.)

11.2. ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ «ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА – НОРМАЛЬНАЯ ФЛОРА»:

- 11.2.1. заболевания внутренних органов, прежде всего органов желудочно-кишечного тракта;
- 11.2.2. стрессы, особенно хронические;
- 11.2.3. погрешности в питании (нерегулярное и/или несбалансированное по составу нутриентов питание);
- 11.2.4. острые инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта;
- 11.2.5. ятрогенные воздействия:
 - 11.2.5.1. антибактериальная терапия;
 - 11.2.5.2. гормонотерапия;
 - 11.2.5.3. применение цитостатиков;
 - 11.2.5.4. лучевая терапия;
 - 11.2.5.5. оперативные вмешательства;
- 11.2.6. ксенобиотики различного происхождения;
- 11.2.7. нарушение биоритмов;
- 11.2.8. повышенный радиационный фон;
- 11.2.9. магнитные возмущения.

11.3. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ МИКРОФЛОРЫ С ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ ОРГАНИЗМА

- 11.3.1. Изучение феномена «взаимной молекулярной мимикрии» (приобретение микроорганизмами рецепторов и антигенов присущих макроорганизму и наоборот), в зависимости от возраста.

- 11.3.2. Изучение модулирующего влияния кишечной микрофлоры на продукцию цитокинов, обладающих широким спектром биологического действия.
- 11.3.3. Изучение участия бактериальных модулинов (гистамин, серотонин, простагландины, лейкотриены, свободные радикалы, фактор активирующий тромбоциты), в регуляции гемодинамических параметров, микроциркуляции в различных органах, свертываемости и реологических свойств крови, синтезе гормонов, легочной вентиляции.
- 11.3.4. Изучение на клеточном и тканевом уровне воздействия микробных метаболитов и медиаторов их действия на модуляцию пролиферации, дифференцировку, апоптоз и метаболические реакции эукариотических клеток.
- 11.3.5. Изучение возрастных изменений бактериальной популяции, которые ведут к нарушению нормальных связей «микрофлора-организм», при которых организм воспринимает собственные бактерии как иммунологический чуждые.

11.4. ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ОРГАНИЗМОМ И ЕГО МИКРОФЛОРОЙ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ:

- 11.4.1. низкомолекулярные частицы различных классов, участвующие в обменах;
- 11.4.2. олиго- и полимерные молекулы, которые не только мигрируют, но и опосредуют непосредственные контакты бактерий между собой и эукариотами;
- 11.4.3. сложные надмолекулярные структуры (клетки слущенного эпителия, бактериальные клетки, органеллы, крупные токсины и пр.);
- 11.4.4. сверхсложные образования типа приэпителиальных слоев, контактных зон, через которые происходит коммуникации между

хозяином и микробиотой;

- 11.4.5. физико-химические параметры, которые определяют гомеостаз контактных зон, т.е. местные кислотно-основные, емкостные, окислительно-восстановительные, реологические, буферные характеристики;
- 11.4.6. процессы, их кинетика, как химическая, так и физическая;
- 11.4.7. молекулярно-динамические процессы, фолдинг и рефолдинг, конформационные переходы, т.е. изменение геометрии молекул не за счет химических реакций, а переупаковка за счет кооперативных перестроек многочисленных межмолекулярных контактов.

Раздел 12

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТАРЕНИЯ И РЕПРОДУКЦИИ

НЕКОТОРЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

12.1. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ И ПОИСК МЕТОДОВ ИХ КОРРЕКЦИИ:

- 12.1.1. Дисбаланса половых гормонов при старении;
- 12.1.2. Снижения либидо;
- 12.1.3. Накопления мутаций и аберраций в половых клетках;
- 12.1.4. Механизмов гибели половых клеток.

12.2. ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ АНТАГОНИЗМА РЕПРОДУКЦИИ И ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА:

- 12.2.1. Эндокринного влияния гонад на соматические ткани;
- 12.2.2. Перераспределения пластических и энергетических ресурсов от сомы к герме;
- 12.2.3. Поведенческих затрат на репродукцию.

12.3. ИЗУЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ВЗАИМОВЛИЯНИЯ ПОЛОВ:

- 12.3.1. Влияние мужского пола на продолжительность жизни женского пола, и наоборот;
- 12.3.2. Материнское наследование.

12.4. АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ (ДИМОРФИЗМА) ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ В СВЯЗИ С ГЕНЕТИКОЙ ПОЛА:

12.4.1. Социальная компонента:

- 12.4.1.1. Выявление генетических причин повышенных поведенческих рисков гибели у мужского пола.

12.4.2. Биологическая компонента:

- 12.4.2.1. Гетерогаметный и гомогаметный пол;
- 12.4.2.2. Различия нейроэндокринной регуляции между полами;
- 12.4.2.3. Скорость укорочения теломер в зависимости от пола;
- 12.4.2.4. Различия антиокислительного статуса полов;
- 12.4.2.5. «Эффект бабушки» (эволюционная роль женщин в воспитании нескольких новых поколений как фактор, способствующий продлению жизни представителей женского пола).

Раздел 13

ВЛИЯНИЕ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ

НЕКОТОРЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

13.1. ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РЕГУЛЯЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ НОРМАЛЬНОЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПРИ СТАРЕНИИ:

- 13.1.1. Проверка теории интенсивности жизнедеятельности;
- 13.1.2. Взаимосвязь парциального давления кислорода с долголетием;
- 13.1.3. Механизмы формирования окислительного стресса и его регуляции, роль свободных радикалов в старении и гормезисе.

13.2. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИНФЕКЦИЙ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СТАРЕНИИ:

- 13.2.1. Врожденный иммунитет при старении;
- 13.2.2. Приобретенный иммунитет при старении;
- 13.2.3. Старение как хронический воспалительный процесс.

13.3. АНАЛИЗ ДИЕТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО РЕГУЛЯТОРА СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ:

- 13.3.1. Регуляция калорийности пищи;

- 13.3.2. Качественный состав пищи для достижения долголетия.

13.4. ВОЗДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТЕМПЕРАТУРНЫХ РЕЖИМОВ НА СКОРОСТЬ СТАРЕНИЯ:

- 13.4.1. Механизмы влияния температуры на скорость старения;
- 13.4.2. Температурный гормезис;
- 13.4.3. Белки теплового шока как факторы антистарения.

13.5. ВЛИЯНИЕ ТЕМНОТЫ, ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ И НОРМАЛЬНОГО СВЕТОВОГО РЕЖИМА НА СКОРОСТЬ СТАРЕНИЯ:

- 13.5.1. Интенсификация жизнедеятельности на свету как фактор укорочения длительности жизни:
 - 13.5.1.1. Активизация репродукции;
 - 13.5.1.2. Изменение соотношения отдыха и активности.
- 13.5.2. Угнетение нейроэндокринной регуляции в условиях темноты.

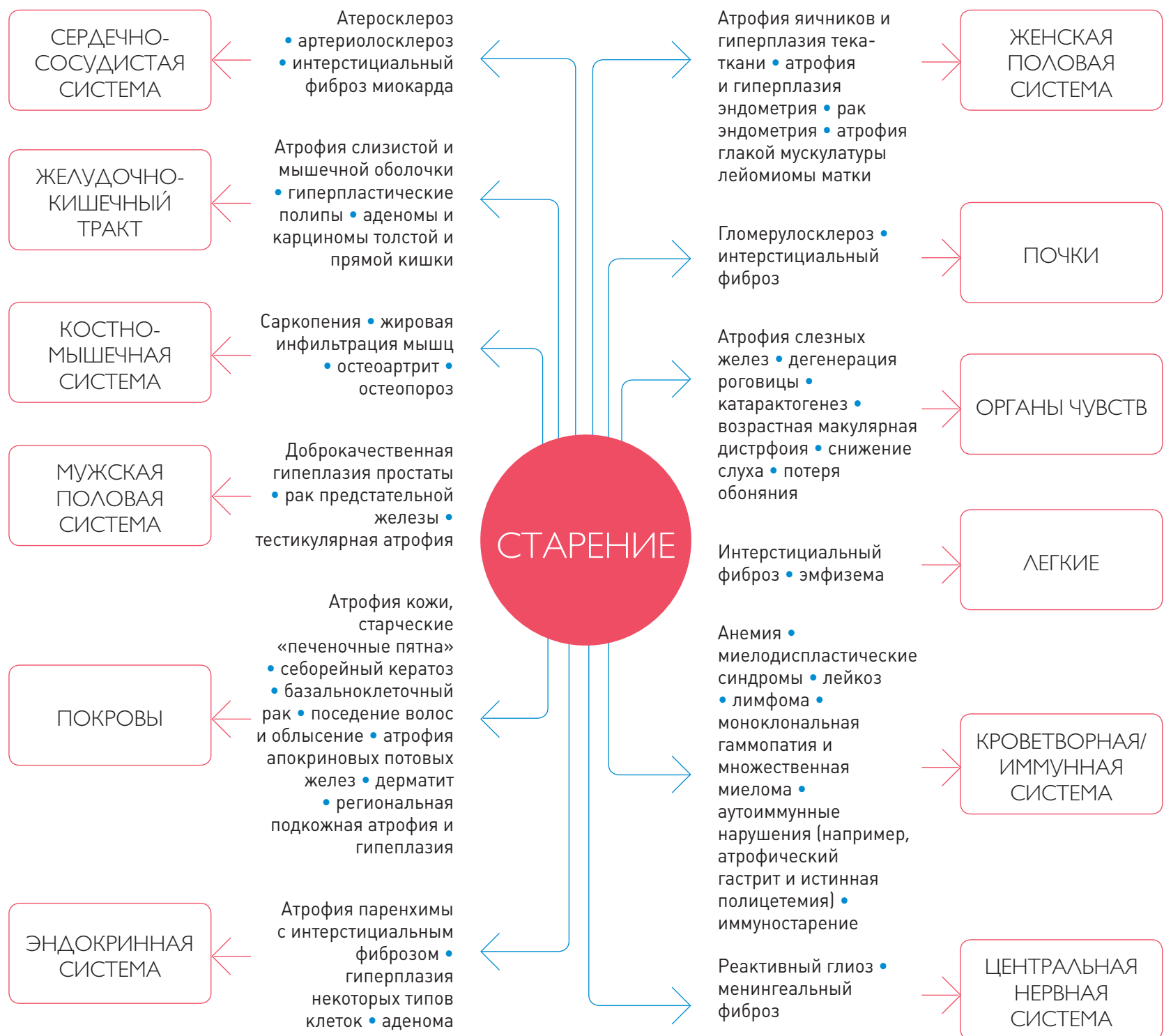
13.6. ИССЛЕДОВАНИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ КАК ФАКТОРА, ВЛИЯЮЩЕГО НА СКОРОСТЬ СТАРЕНИЯ:

- 13.6.1. Радиационный гормезис;
- 13.6.2. Радиационный адаптивный ответ;
- 13.6.3. Гиперчувствительность к облучению в малых дозах;
- 13.6.4. Радиационный онкогенез.

13.7. АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ВЛИЯНИЯ ГИПЕРГРАВИТАЦИИ В КАЧЕСТВЕ ИНДУКТОРА ЭФФЕКТОВ ДЛЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

ЕЩЕ РАЗ ХОТИМ ПОДЧЕРКНУТЬ ВАЖНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ИЗУЧЕНИЯ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ, ПОСКОЛЬКУ ИМЕННО СТАРЕНИЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРИЧИНОЙ И ЛАТЕНТНОЙ СТАДИЕЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В БОЛЬШИНСТВЕ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ

НАРУШЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ СТАРЕНИИ ЧЕЛОВЕКА (Martin, 2007)



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

БУДЕМ ПРИЗНАТЕЛЬНЫ, ЕСЛИ ВЫ НАЙДЕТЕ ВРЕМЯ
ВЫСКАЗАТЬ ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ
ПО РЯДУ ВОПРОСОВ, КАСАЮЩИХСЯ
РАЗРАБОТКИ ПРОГРАММЫ «НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ»:

1. Выскажите, пожалуйста, Ваше мнение о предлагаемом подходе к систематизации материалов программы в соответствии со структурой, изложенной на страницах 8-9.
2. Ответьте, пожалуйста, на 12 основных вопросов биологии старения, сформулированных на стр. 9 (последний столбец предлагаемой структуры программы «Наука против старения»).
3. Выскажите свое мнение по поводу систематизации взаимосвязей процессов старения и стрессоустойчивости, изложенной в схеме на страницах 12-13. Если возможно, внесите свои дополнения, предложения, корректировки.
4. Сообщите нам, пожалуйста, смогли бы Вы принять участие в разработке программы «Наука против старения»? И если да – то в каком качестве: редактора, разработчика, организатора?

Будем очень благодарны, если Вы сможете высказать свои комментарии, замечания, предложения и дополнения по любым разделам программы «Наука против старения», которые представлены в этом буклете, а также по тем направлениям, которые, на Ваш взгляд, нуждаются в разработке.

ДЛЯ НАС ОЧЕНЬ ВАЖНО ВАШЕ МНЕНИЕ.
МЫ ВСЕГДА ОТКРЫТЫ ДЛЯ ОБЩЕНИЯ
И РАДЫ ЕДИНОМЫШЛЕННИКАМ!

longevity.foundation@gmail.com
anti.starenie@gmail.com

ОРГАНИЗАТОР

Михаил Батин

председатель попечительского совета фонда «Наука за продление жизни» (Москва)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Владимир Анисимов

профессор, доктор медицинских наук, президент Геронтологического общества РАН,
НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздравсоцразвития РФ (Санкт-Петербург)

РАЗРАБОТЧИКИ:

Наталья Анисимова

кандидат биологических наук, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Сергей Анисимов

кандидат медицинских наук, ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург)

Владислав Баранов

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН, ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН (Санкт-Петербург)

Алексей Волчецкий

кандидат медицинских наук, доцент, фонд «Наука за продление жизни» (Москва)

Роман Зиновкин

кандидат биологических наук, Центр Митоинженерии МГУ (Москва)

Сергей Киселев

доктор биологических наук, профессор, Институт общей генетики РАН (Москва)

Михаил Киселевский

доктор медицинских наук, профессор, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Василий Манских

НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозёрского МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва)

Данила Медведев

кандидат экономических наук, фонд «Наука за продление жизни» (Москва)

Анатолий Михальский

кандидат технических наук, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН (Москва)

Алексей Москалёв

доктор биологических наук, Институт биологии Научного Центра Уральского отделения РАН (Сыктывкар)

Василий Новосельцев

доктор технических наук, профессор, Институт проблем управления им. В.А. Трапезникова РАН (Москва)

Евгения Селькова

доктор медицинских наук, Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского (Москва)

Елена Терёшина

доктор биологических наук, Российский геронтологический научно-клинический центр Росздрава РФ (Москва)

КООРДИНАТОРЫ:

Ольга Мартынюк

главный редактор газеты «Наука против старения»

Елена Кокурина

главный редактор газеты «В мире науки»

Мария Коноваленко

фонд «Наука за продление жизни» (Москва)

НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ



МОСКВА · РОССИЯ · 2009

www.scienceagainstaging.com