



НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ

VI/09

РАБОЧАЯ ВЕРСИЯ ПРОГРАММЫ  
ИЮНЬ 2009



НАУКА  
ПРОТИВ  
СТАРЕНИЯ

РАБОЧАЯ ВЕРСИЯ ПРОГРАММЫ  
ИЮНЬ 2009



Дорогие коллеги и друзья!

В условиях глобального старения населения становится все более очевидной необходимость безотлагательной разработки программ увеличения эффективности мер профилактики, лечения, реабилитации и медико-социальной помощи пожилым людям, невозможных без серьезной поддержки и развития всесторонних фундаментальных исследований в области геронтологии и гериатрии и подготовки высококвалифицированных специалистов. Геронтологическое общество Российской академии наук приглашает коллег объединить интеллектуальные усилия для научного прорыва к реальному продлению здорового периода жизни каждого человека.

Профессор **Владимир Анисимов**  
президент Геронтологического общества  
Российской академии наук  
aging@mail.ru



Фонд поддержки научных исследований «Наука за продление жизни» приглашает ученых для разработки комплексной междисциплинарной программы «Наука против старения» с целью изучения механизмов старения организма человека и разработки средств и методов для замедления этих процессов. Предлагаем совместными усилиями выработать единую методологию разработки, структуру, приоритеты и план реализации программы

**Михаил Батин**  
председатель попечительского совета Фонда поддержки  
научных исследований «Наука за продление жизни»  
mi20022@yandex.ru

## РАЗЛИЧНЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ И ИХ ВОПЛОЩЕНИЕ В РАМКАХ КОМПЛЕКСНОЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ ПРОГРАММЫ «НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ»

Мы исходим из того, что увеличение продолжительности жизни, а особенно её здорового периода является абсолютным благом для человека. Однако существующие представления и подходы не привели к значительному продлению его максимальной продолжительности жизни. За счет улучшения условий жизни, медицинских и гигиенических мер удалось увеличить лишь среднюю продолжительность жизни, то есть снизить гибель от случайных причин, некоторых патологий и инфекций. Пролонгирующий жизнь эффект «универсального» вмешательства в процессы старения, которым считают ограничение калорий, для человека остается не доказанным. Также не удалось разработать эффективные биомаркеры старения.

Кроме того, существующие на данный момент геронпротекторы оказывают противоречивое действие на продолжительность жизни. Зачастую оно укладывается в пределы горметического диапазона, установленного для неспецифического компенсаторного стресс-ответа (20-30%), что ставит под сомнение их направленное воздействие на механизмы старения. **ТАКИМ ОБРАЗОМ, СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПОДХОДЫ ЯВЛЯЮТСЯ НЕ-**

**1** Отражением успехов фундаментальной геронтологии является **«ПРИОРИТЕТНЫЙ ПОДХОД»**, предложенный представителями правительства США и ведущими геронтологами на саммите Национального института старения США в сентябре 2008 года в Гейверсберге, штат Мэриленд, который заключается в **выделении** следующих **приоритетов** (Фелипе Сиерра, Журнал Геронтологии, 02.2009):

- **ПОИСК МАРКЕРОВ КАЧЕСТВА ЗДОРОВЬЯ.** До настоящего момента в качестве основного показателя замедления старения использовалась продолжительность жизни. Однако само по себе увеличение продолжительности жизни бессмысленно, как считает автор статьи, и даже контрпродуктивно, если одновременно не увеличивать продолжительность здорового периода жизни (healthspan). Для этого необходимо понимать, как, с помощью каких маркеров оценивать продолжительность именно здорового периода жизни.

- **ИЗУЧЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РАЗЛИЧИЙ СТАРЕНИЯ ПРОЛИФЕРИРУЮЩИХ И ПОСТМИТОТИЧНЫХ КЛЕТОК.** Ныне используемые модельные животные (взрослые особи нематод, дрозофил)

**ДОСТАТОЧНЫМИ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА И ЗДОРОВОГО ДОЛГОЛЕТИЯ.**

В то же время, лавинообразно накапливаются данные о роли определенных генов в регуляции продолжительности жизни модельных животных, о воспроизводимом изменении экспрессии тысяч генов при старении различных тканей в связи с эпигенетическими перестройками, достигнуты фундаментальные успехи в регенеративной медицине (перепрограммирование дифференцированных клеток в стволовые, идентификация контролирующей дифференцировку клеток цитокинов).

Появление новых знаний привели к осознанию необходимости выработки других геронтологических подходов. Мы считаем, что в научном сообществе созрела необходимость создания комплексной междисциплинарной программы по борьбе со старением. Должны быть определены методология разработки, структура программы, принципы взаимодействия участников. Требуется провести критический анализ существующих подходов, идей, предложений. Рассмотрим некоторые из них:

состоят практически полностью из постмитотичных тканей. Необходимо добавить к используемому набору новые организмы, также легко генетически модифицируемые, но имеющие пролиферирующие ткани в зрелом возрасте.

- **КОНЦЕНТРАЦИЯ ВНИМАНИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ НА КЛЕТОЧНОМ ОТВЕТЕ НА СТРЕСС.** В настоящее время установлено, что возможность многих организмов быть долгоживущими связана со способностью их клеток иметь адекватную реакцию на стресс.

- **ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В СТАРЕНИИ.** Воспаление играет важную роль в различных возрастзависимых заболеваниях и патологиях. С возрастом количество воспалительных цитокинов увеличивается, что коррелирует с подверженностью различным заболеваниям.

- **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.** Потенциальное использование стволовых клеток для терапии старения, включая возможное использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, требует значительно более глубокого понимания нормальной биологии стволовых и прогениторных клеток в ходе старения организма.

**2** Следующий подход – **ИНЖЕНЕРНЫЙ**, который заключается в том, что, даже не зная фундаментальных причин старения, можно, как считают его разработчики, резко замедлить или даже сделать старение пренебрежимым, осуществляя своевременную «починку» поврежденных, накапливающихся в организме. Примером такого подхода является программа Обри ди Грея SENS (Strategies for Engineered Negligible Senescence – стратегии достижения пренебрежимого старения инженерными методами), которая выделяет 7 типов повреждений и борьбы с ними (de Grey et al., 2002):

- **ВОСПОЛНЕНИЕ ПОТЕРИ КЛЕТОК.** Можно бороться с потерей клеток тремя основными способами. Один из них – «естественное» стимулирование деления клеток. Это подобно тому, как физические упражнения ведут к росту мышечной массы. Другой способ – искусственное введение (например, с помощью инъекций) факторов роста, которые стимулируют деление клеток. Кроме того, возможно внедрение в организм клеток, модифицированных таким образом, чтобы они эффективно делились и восстанавливали потерю клеток.

- **ИСПРАВЛЕНИЕ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ.** Целесообразно предотвратить хромосомные мутации вместо того, чтобы исправлять их. Способ, который предлагает Обри ди Грей – предотвращение удлинения теломера во всем организме, что остановит канцерогенез, однако приведет к необходимости периодической замены всех стволовых клеток.

- **ИСКЛЮЧЕНИЕ МУТАЦИЙ В МИТОХОНДРИЯХ.** Вместо того чтобы исправлять мутации в ми-

**3** **ОТМЕНА ПРОГРАММЫ СТАРЕНИЯ.** Ряд исследователей предполагают существование программы старения. И в этом случае – если старение запрограммировано – необходимо определить эту программу и разработать вмешательство для ее отмены. Тогда отпадает необходимость затрат на поиск и устранение каждого из следствий старения в рамках «инженерного» и «приоритетного» подходов. К примеру, Оловников (...) предпо-

тохондриях, можно исключить их. Ученые могут сделать копии 13 генов, кодирующихся ДНК митохондрии, и внедрить эти копии в хромосомы ядра.

- **ИЗБАВЛЕНИЕ ОТ НАКОПЛЕНИЯ НЕ-НУЖНЫХ КЛЕТОК** – жировых, стареющих и некоторых типов иммунных клеток. Можно разработать и ввести препарат, который заставит ненужные клетки «покончить жизнь самоубийством», но не затронет другие клетки. Можно стимулировать адресный иммунный ответ для уничтожения ненужных клеток.

- **РАЗРУШЕНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ПЕРЕКРЕСТНЫХ СШИВОК.** Создание химических веществ, разрушающих перекрестные связи между белками, но не затрагивающих другие химические структуры организма.

- **ОЧИЩЕНИЕ ОТ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МУСОРА.** Одно из решений — это вакцинация, стимулирующая иммунную систему на поглощение шлаков. Другой подход состоит в использовании небольших молекул для разрушения бляшек-скоплений молекулярного мусора.

- **ОЧИЩЕНИЕ ОТ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МУСОРА.** Нужно позволить клеткам расщеплять внутриклеточный мусор на месте, чтобы он не накапливался. Этого можно добиться за счет привнесения в клетки генов дополнительных ферментов, способных разрушать шлаки, например, позаимствовав их у определенных бактерий.

лагают, что такая «программа старения» определяется «биологическими часами», работу которых регулируют эпифиз и гипоталамус. Однако есть вероятность того, что специализированной программы старения не существует, а имеет место устойчивая «квазипрограмма» (Blagosklonny, 2008) или так называемая «антагонистическая плейотропия» (Williams, 1957), когда ключевые гены, контролирующие метаболизм, рост и развитие организма, имеют побочные отдаленные эффекты, обуславливающие наше старение.

## 4 ПРОБЛЕМНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД

заключается в фокусировке научных исследований на основных проблемах и вопросах биологии старения. Важность данного подхода заключается также в консолидации научного сообщества вокруг дискуссии по ключевым вопросам, в выработке общего понятийного аппарата, в формировании имморталистического мировоззрения (система взглядов, основанная на стремлении максимально отдалить физическую смерть, опираясь на достижения точных, естественных и технических наук). Приведем примеры таких вопросов с вариантами полученных ответов:

### • Что такое старение?

1. Увеличение вероятности смерти по биологическим причинам.
2. Реализации программы самоуничтожения.
3. Нарушение гомеостаза на различных уровнях организации живой системы в результате возрастзависимого снижения функциональности систем поддержания постоянства внутренней среды.

### • Почему организмы подвергаются прогрессирующему и необратимому уменьшению физиологических функций в последней части своей жизни?

1. Существует программа старения.
2. Катастрофическое накопление случайных повреждений.
3. Антагонистическая плейотропия (квазипрограмма старения).
4. 1, 2, или 3 в зависимости от вида живого существа.

### • Каковы механизмы различий ожидаемой продолжительности жизни или скорости старения внутри одного вида и между видами? В результате различий:

1. Существующих на разных уровнях регуляции старения (метаболизм, стрессоустойчивость, регенерация тканей и гибель клеток, нейрогуморальная регуляция).
2. Возникающих на каждом новом более высоком уровне организации живой системы в ходе эволюции.
3. Скорости вступления в репродуктивный возраст.
4. Программ антистарения.
5. Программ старения.

### • Почему экспериментальные воздействия, такие как ограничение калорийности питания, замедляют начало многих возрастных физиологических и патологических изменений и увеличивают среднюю и максимальную продолжительность жизни животных?

1. Гормезис (стимулирующее действие умеренного стресса).

2. Замедление метаболизма.
3. Замедление развития и скорости вступления в репродуктивный период («диапауза»).
4. Снижение токсичных факторов.

### • Увеличивают ли возрастные изменения в организме подверженность болезням, или заболевания развиваются независимо и лишь затем усугубляют проявления старения?

1. Да, увеличивает. Нет повода для сомнений.
2. Старения самого по себе нет, а есть совокупность патологий.
3. Старение есть у всех, а конкретные возрастзависимые заболевания проявляются лишь у части популяции. Поэтому между ними нельзя ставить знак равенства.

### • На каком эволюционном этапе возникло старение или оно сопровождало явление жизни с момента ее появления?

1. Вместе с возникновением жизни (начиная с прогеноты).
2. С одноклеточных эукариот.
3. С унитарных многоклеточных.
4. Старение возникает и пропадает в зависимости от вида живого существа.

### • Являются ли процессы старения организма следствием старения на клеточном уровне?

1. Да, и только.
2. Да и не только. Есть тканевой и системный уровни старения.
3. Нет. Все определяет системный уровень.

### • Какова доля генетической обусловленности процессов старения?

1. Старение полностью генетически обусловлено.
2. Старение обусловлено влиянием факторов внешней среды и стохастическими причинами и в меньшей степени генотипом.
3. Среда и генотип в равной степени определяют старение.
4. Старение обусловлено переходом преимущественной регуляции и контроля онтогенеза с генетического на системный уровень после вступления в репродуктивный период.

### • В чем причина существования видов с «пренебрежимым» старением?

1. Отсутствие у них программы старения.
2. Максимизация механизмов стрессоустойчивости при отсутствии давления естественного отбора в пользу ранней плодовитости.
3. Такие животные не существуют.
4. Существование у них принципиально иных программ антистарения.

### • Как репродукция и продолжительность жизни взаимосвязаны друг с другом?

1. Существует обратная взаимосвязь продолжительности жизни и репродукции (теории антагонистической плейотропии и одноразовой сомы).
2. Когда как. Иногда они взаимосвязаны, иногда – нет.

## 5

### Частью проблемно-ориентированного подхода может служить КОНЦЕПЦИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ОБЩИХ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ (предложенной А. Рязановым), основанная на сборе доказанных, верифицированных фактов биологии старения. Приведем пример такого списка для обсуждения и дополнения:

основанная на сборе доказанных, верифицированных фактов биологии старения. Приведем пример такого списка для обсуждения и дополнения:

1. Организмы и соматические клетки накапливают повреждения и стареют, а функциональные зародышевые клетки не стареют.
2. Вероятность смерти увеличивается с возрастом по закону Гомперца. Кроме долгожителей.
3. Для каждого вида существует характерная скорость старения. Вероятность смерти человека удваивается каждые 8 лет. Долгожители – исключение.
4. Существуют организмы, которые практически не стареют. У таких организмов вероятность смерти с возрастом не увеличивается.
5. Давление естественного отбора уменьшается с возрастом.
6. Накопление повреждений в белках с возрастом происходит экспоненциально по одному и тому же закону у всех организмов.
7. У различных молодых организмов и в разных органах степень повреждения в белках находится на одинаковом уровне.
8. Не существует убедительных данных, показывающих, что употребление антиоксидантов может влиять на скорость старения.
9. Не найдено веществ, способных существенно замедлить скорость старения или продлить жизнь млекопитающих.
10. Существует корреляция между размером организма и продолжительностью жизни. Как правило, чем крупнее, тем дольше живут.
11. Внутри вида – обратная зависимость: чем меньше, тем дольше живут.
12. Показано, что накопление мутаций в митохондриях сокращает продолжительность жизни, но не влияет на уровень окислительного стресса у мышей.
13. Существуют примеры, когда существенное увеличение уровня окислительного стресса у млекопитающих не сокращает продолжительность жизни.

3. Половые гормоны – один из основных регуляторов запрограммированной клеточной смерти.

Возможны иные ответы. Мы считаем, что данный круг вопросов необходимо детализировать, до степени проверяемости в эксперименте. Это дало бы нам возможность сформировать «повестку дня» нерешенных проблем биологии старения.

14. У мышей не найдены гены, включение или выключение которых увеличивает максимальную продолжительность жизни до значения, превышающего максимальную продолжительность жизни диких мышей.
15. Единственным универсальным способом продления максимальной продолжительности жизни является ограничение потребления калорий.
16. Вредные воздействия и яды в малых дозах иногда увеличивают продолжительность жизни.
17. Существует корреляция между массой тела, скоростью метаболизма, скоростью возобновления белков, концентрацией митохондрий и рибосом. Количество циклов возобновления белков на протяжении жизни одинаково для разных организмов.
18. У большинства организмов с возрастом накапливается липофусцин в клетках и тканях.
19. Синдром Вернера во многом напоминает старение. Не существует объяснения этого явления.
20. Удаление теломеры не влияет на продолжительность жизни мышей.
21. Рак чаще всего сопровождается хромосомными нарушениями.
22. С возрастом увеличивается вероятность заболеть раком, болезнью Альцгеймера, диабетом и множеством других заболеваний.
23. С возрастом, как правило, падает скорость метаболизма и скорость возобновления белков.
24. У нематод можно продлить жизнь в несколько раз за счет мутаций.
25. Старение напрямую не связано с ограниченным количеством клеточных делений.
26. С возрастом уменьшается устойчивость клеток к стрессу, и увеличивается вероятность апоптоза.
27. Мутации, увеличивающие клеточную устойчивость к стрессу и апоптозу, в ряде случаев приводят к увеличению продолжительности жизни у мышей.
28. Регенеративный потенциал стволовых клеток падает с возрастом.
29. Самки, как правило, живут дольше самцов.

**6 СОЗДАНИЕ ЕДИНОЙ СИНТЕТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ** в эволюционно-сравнительном аспекте. Единая теория старения должна учитывать множество факторов, важнейшими из которых являются эволюция

**7** Так же существует предложение провести скрининг 100 000 химических веществ на мышах на предмет их геропротектных свойств (**МЕТОД ПЕРЕБОРА**). Авторы этой идеи ис-

При создании комплексной междисциплинарной программы «Наука против старения» Фонд «Наука за продление жизни» исходил из того, что, скорее всего, между всеми перечисленными подходами нет противоречия, и необходимо все их принимать во внимание и подходить к проблеме с разных сторон. Мы также предлагаем рассматривать победу над старением не только как исследовательскую, а прежде всего как технологическую задачу. Итак, программа «Наука против старения» предлагает **ТОТАЛЬНЫЙ ПОДХОД**, который будет, в свою очередь, включать в себя несколько методологических задач и подходов, реализуемых в программе. Предлагаются их одновременное осуществление:

**1. РАЗРАБОТКА НОВЫХ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ИССЛЕДОВАНИЮ СТАРЕНИЯ И СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ.** Очевидно, что прорыв в любой области исследований связан с развитием новых технологий и методологических подходов. Необходимо технологическое усовершенствование исследований старения и стрессоустойчивости с привлечением новых инструментальных и биоинформационных методов наравне с поиском новых модельных систем. Поскольку старение является системным заболеванием, приоритетными должны стать разработки методов популяционных исследований возрастзависимых изменений на уровне целых метаболомов, протеомов, геномов, эпигеномов и физиомов. На данном этапе также необходимо развитие и применение универсального языка для описания установленных фактов, результатов экспериментов, протоколов исследований. В настоящий момент это представляется большой проблемой, поскольку отсутствует общепризнанное определение, как самого старения, так и здорового долголетия и возрастзависимых патологий.

**2. ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ И СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ У МОДЕЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ.** В настоящее время геронтология находится на этапе интенсивного накопления новых данных. На этом этапе необходимо провести инвентаризацию и экспериментальную апробацию всех идей о природе старения, уже имеющихся на данный момент. Наряду с изучением системных изменений (уровней цитокинов,

и сравнительная биология. Формой изложения такой теории может стать, например, набор схем и таблиц, описывающих процессы старения на различных уровнях организации живой материи, для разных типов тканей (пролиферирующих, постмитотичных), для разных видов животных с учётом эволюционного аспекта.

ходят из того, что простой перебор быстрее приведёт к положительному результату, чем действия, основанные на аналитической работе из-за недостаточного количества знаний и понимания метаболизма человека.

гормонов, метаболитов, поврежденных структур), необходимо уделять особое внимание тканеспецифичным особенностям старения и стрессоустойчивости, а также отличиям старения стволовых, пролиферирующих и постмитотических соматических клеток.

**3. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭВОЛЮЦИОННЫХ И СРАВНИТЕЛЬНЫХ АСПЕКТОВ СТАРЕНИЯ И АНТИСТАРЕНИЯ.** Естественным шагом после выявления новых механизмов старения у модельных животных является поиск их аналогов у человека. Однако не менее важными являются межвидовые сравнения у близких видов, резко различающихся по максимальной продолжительности жизни, а также сравнение между отдаленными эволюционными группами для выявления наиболее консервативных механизмов и проявлений старения. Помимо этого, необходимо исследовать различия процесса старения между индивидуумами одного вида, в том числе стохастические (на фоне одинакового генотипа и выровненных внешних условий среды). Данный этап должен закончиться созданием единой теории старения в эволюционно-сравнительном аспекте.

**4. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И АНТИСТАРЕНИЯ.** Полученный на предыдущих этапах огромный массив знаний должен быть подвергнут комплексному биоинформационному анализу, включая: моделирование молекулярных систем регуляции старения (генных сетей метаболизма, систем стресс-ответа, взаимодействия стволовых клеток и их ниш, механизмов нейрогуморальной регуляции); разработку математических моделей возрастзависимого изменения гомеодинамики различных систем организма; создание моделей старения для разных уровней интеграции биосистем (молекулярного, клеточного, органно-тканевого, системного, организменного); математическое моделирование конкретных возрастзависимых патологий.

**5. ВЫЯВЛЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ТОЧЕК ДЛЯ ПРИЛОЖЕНИЯ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.** Моделирование процессов старения и антистарения позволит создать подробную концептуальную модель старения, при помощи которой можно будет «кластеризовать» наиболее уязвимые с точки зрения надежности и наиболее

доступные для вмешательств процессы и системы. Этот этап должен завершиться созданием дорожной карты отмены старения. Для того чтобы понять, что конкретно необходимо сделать, чтобы победить старение, нужно разбить эту сложнейшую задачу на некоторое небольшое количество подзадач, каждая из которых в свою очередь должна быть разбита на некоторое небольшое количество подзадач. Таким образом, получится многоуровневая структура, описывающая конкретные шаги, которые необходимо предпринять для того, чтобы отменить старение.

**6. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОЦЕНКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.** Любые методы вмешательства (генно-инженерные, фармакологические, внешнесредовые)

Таким образом, **СОЗДАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ ПРОГРАММЫ «НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ» ВЫЗВАНО НЕОБХОДИМОСТЬЮ КООРДИНАЦИИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ УСИЛИЙ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ**, которые соприкасаются с различными аспектами старения на молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, системном и популяционном уровне в рамках биохимических, генетических, экологических, демографических и медицинских исследований. Реализация тотального подхода позволит осуществить моделирование процесса старения на разных уровнях интеграции биосистем и разработать комплекс практических мер по борьбе со старением.

Мы предлагаем вашему вниманию отдельные предложения в программу «Наука против старения» и приглашаем экспертов к сотрудничеству в работе над созданием стратегии победы над старением.

**Михаил БАТИН**

организатор программы «Наука против старения»  
mi20022@yandex.ru

не могут в полной мере применяться в отсутствии методов оценки их эффективности. С этой целью необходим поиск точных биомаркеров старения и методов оценки биологического возраста индивидуума. В конечном итоге потребуются создание систем дифференциальных уравнений, позволяющих предсказывать эффективность тех или иных вмешательств в процессы старения.

**7. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ И АНТИСТАРЕНИЯ.** Выявление ключевых точек для вмешательств и разработка методов оценки их эффективности позволят вплотную подойти к созданию технологий самих вмешательств, что приведет в конечном итоге к увеличению максимальной продолжительности жизни человека при сохранении здоровья.

## Организатор

### Михаил Батин

председатель попечительского совета фонда «Наука за продление жизни» (Москва)  
mi20022@yandex.ru

## Научный руководитель

### Владимир Анисимов

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

## 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)

### Александр Вайсерман

доктор медицинских наук,  
Институт геронтологии АМН  
Украины (Киев)

### Алексей Волчецкий

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

### Дэвид Гемс

руководитель лаборатории  
C.elegans Aging Института  
здорового старения,  
Лондонский Университетский  
Колледж (Великобритания)

### Надежда Гончарова

доктор биологических наук,  
Научно-исследовательский  
институт медицинской  
приматологии РАМН

### Лариса Дзеранова

доктор медицинских наук,  
Эндокринологический  
научный центр РАМН (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)

### Галина Мельниченко

член-корр. РАМН,  
Эндокринологический  
научный центр РАМН (Москва)

### Стивен Мингер

Директор лаборатории  
биологии стволовых клеток  
Центра возраст зависимых  
заболеваний Вольфсона  
Лондонского Королевского  
Коледжа (Великобритания)

### Андрей Миронов

доктор биологических наук,  
МГУ (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)

### Екатерина Пигарова

кандидат медицинских наук,  
Эндокринологический науч-  
ный центр РАМН (Москва)

### Игорь Попов

кандидат биологических наук,  
СПбГУ (Санкт-Петербург)

### Евгения Селькова

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

### Ирина Спивак

Институт цитологии РАН,  
Санкт-Петербург

### Елена Терёшина

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

### Александр Штиль

доктор медицинских наук,  
НИИ канцерогенеза ГУ РОНЦ  
им. Н.Н. Блохина РАМН  
(Москва)

## Координаторы:

### Ольга Мартынюк

главный редактор газеты  
«Наука против старения»  
+7 911 756 0745  
anti.starenie@gmail.com

### Елена Кокурина

главный редактор газеты  
«В мире науки»  
+7 985 139 5088  
Longevity.foundation@gmail.com

### Мария Коноваленко

фонд «Наука за продление  
жизни» (Москва)  
+7 926 521 5377  
Maria.konvalenko@gmail.com  
info@scienceagainstaging.com

# 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

Составление комплексного междисциплинарного плана исследований механизмов старения

Определение необходимых форм и методов международного сотрудничества для реализации плана

Получение гарантий финансирования исследований за счет национальных бюджетов и частных инвесторов

Заключение международного соглашения о сотрудничестве в исследовании старения

Реализация плана, решение его приоритетных задач

Раздел 1. СТАРЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ	15
Раздел 2. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ	19
Раздел 3. ГИБЕЛЬ И СТАРЕНИЕ КЛЕТОК	31
Раздел 4. СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И СТАРЕНИЕ	43
Раздел 5. СТАРЕНИЕ И РАК	49
Раздел 6. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ	57
Раздел 7. ИММУНИТЕТ И СТАРЕНИЕ	61
Раздел 8. ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ	67
Раздел 9. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	73
Раздел 10. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	81
Раздел 11. МИКРОЭКОЛОГИЯ И СТАРЕНИЕ	89
Раздел 12. ВЗАИМОСВЯЗЬ СТАРЕНИЯ И РЕПРОДУКЦИИ	93
Раздел 13. ВЛИЯНИЕ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ	97
Раздел 14. ПОИСК И СОЗДАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ	101
Раздел 15. ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ	109
Раздел 16. ИДЕНТИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ	113
Раздел 17. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ, ДОЛГОЛЕТИЯ И СТАРЕНИЯ	117
Раздел 18. ПЕРСПЕКТИВЫ БИОИНФОРМАТИКИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ СТАРЕНИЯ И ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ	125

## СТАРЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ

Человек – есть результат эволюции, происходившей на протяжении сотен миллионов лет. Наследие животных предков, чисто биологические особенности вида *Homo sapiens* и его отдельных представителей создают определённые особенности старения и рамки возможных воздействий на него. Анализ старения человека в контексте закономерностей эволюционного процесса позволит глубже понять суть этого явления, охарактеризовать состояние вида *Homo sapiens* и биосферы в целом в том случае, если процессы старения вида удастся замедлить.

**ЗАМЕДЛЕНИЕ И ТЕМ БОЛЕЕ «ОТМЕНА» СТАРЕНИЯ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ВИДА ОЗНАЧАЕТ ТАКОЕ ЕГО ИЗМЕНЕНИЕ, КОТОРОЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЭВОЛЮЦИОННЫМ СОБЫТИЕМ.** Между тем, не всякое эволюционное событие возможно. Ограничения изменчивости различной природы приводят к невозможности некоторых путей эволюции – к «эволюционным запретам». Одним из таких «запретов» является запрет на «нестарение» – по крайней мере, высшие организмы неизбежно стареют в определённом возрасте и умирают. Можно ли избавиться от таких запретов? Для того, чтобы ответить на этот вопрос, необходимо обобщить материал об этом явлении, проанализировать имеющиеся варианты классификации запретов, оценить рамки эволюции человека.

Некоторую информацию о возможных изменениях вида в случае замедления его старения можно получить путём изучения организмов с большой продолжительностью жизни. Необходимо обобщить материал о подобных существах и попытаться определить, какие особенности могут появиться в жизни вида человека, если продолжительность жизни его представителей резко возрастёт.

Прямое исследование того, как изменялось старение по мере эволюции, затруднено, поскольку палеонтологический материал даёт мало информации по данному вопросу. Однако в настоящее время Землю населяют организмы, представляющие разные уровни организации. Путём сравнительных исследований можно создать модели, ото-

бражающие эволюционные процессы прошлого, и, в частности, эволюцию старения. Для оценки эволюции старения обычно используются произвольно выбранные примеры представителей групп животных разного таксономического ранга. Необходимо привести их в систему, соотносящуюся с системой животных, с целью выявления тенденций эволюции старения.

При анализе эволюции старения нередко приводятся случаи «нестареющих» организмов (например, пресноводная жемчужница, *Margaritifera margaritifera*). Целесообразно определить, как они распределены по системе животного мира.

Кроме того, необходимо проверить концепцию старения видов, которая заключается в предположении, что виды и группы особей иного таксономического ранга имеют такой же жизненный цикл, как и отдельные особи, т. е. в определённый момент стареют и вымирают. В случае научной состоятельности этой концепции, нужно оценить, насколько подвержен старению вид *Homo sapiens*, и в какой мере реализация программы по замедлению старения отдельных представителей вида окажет влияние на старение вида в целом.

## 1.1 АНАЛИЗ ЯВЛЕНИЯ ОГРАНИЧЕНИЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ И ЭВОЛЮЦИОННЫХ ЗАПРЕТОВ В СВЯЗИ С ВОЗМОЖНОСТЬЮ ЗАМЕДЛЕНИЯ И «ОТМЕНЫ» СТАРЕНИЯ

- 1.1.1. Характеристика возможности нестарения как варианта эволюционного запрета.
- 1.1.2. Анализ имеющихся вариантов классификации ограничений изменчивости и эволюционных запретов.
- 1.1.3. Оценка рамок изменчивости человека.
- 1.1.4. Прогноз возможной биологической эволюции человека.

## 1.2 ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВИДОВ ЖИВОТНЫХ С БОЛЬШОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ В СВЯЗИ С ВОЗМОЖНЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ УВЕЛИЧЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА – В ОСОБЕННОСТИ, ТЕМПОВ РОСТА ЧИСЛЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИИ И СМЕНЫ ПОКОЛЕНИЙ.

- 1.2.1. Сбор сведений о разнообразии видов животных, имеющих большую продолжительность жизни.
- 1.2.2. Характеристика темпов роста численности популяций долгоживущих животных.
- 1.2.3. Сбор сведений о смене поколений в популяциях долгоживущих животных.
- 1.2.4. Оценка других биологических особенностей видов долгоживущих животных, которые могут быть важными для понимания последствий резкого увеличения продолжительности жизни человека.

## 1.3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ИЗМЕНЕНИЯ ЯВЛЕНИЯ СТАРЕНИЯ В ЭВОЛЮЦИИ ЖИВОТНЫХ. АНАЛИЗ ПРИМЕРОВ «НЕСТАРЕЮЩИХ ОРГАНИЗМОВ».

- 1.3.1. Характеристика взаимосвязи эволюции старения и прогрессивной эволюции.
- 1.3.2. Характеристика старения организмов, представляющих собой разные уровни организации.
- 1.3.3. Приведение примеров «нестареющих организмов» в систему, соотносящуюся с общими закономерностями разнообразия животных с целью выявления тенденций эволюции старения.
- 1.3.4. Оценка достоверности сообщений о существовании «нестареющих организмов».

## 1.4 ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОГО ИЗМЕНЕНИЯ БИОСФЕРЫ В СЛУЧАЕ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ПО ЗАМЕДЛЕНИЮ И «ОТМЕНЕ» СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

- 1.4.1. Характеристика основных тенденций изменений биосферы, происходящих в настоящее время (деградации природных комплексов, роста численности населения, роста числа объектов техники).
- 1.4.2. Оценка возможных изменений нагрузки на биосферу в случае реализации программы по замедлению и «отмене» старения.

## 1.5 ОЦЕНКА РЕАЛЬНОСТИ ЯВЛЕНИЯ СТАРЕНИЯ ВИДОВ И ЕГО РОЛИ В СУЩЕСТВОВАНИИ ВИДА HOMO SAPIENS

- 1.5.1. Характеристика основных интерпретаций вымирания групп на протяжении эволюции биосферы.
- 1.5.2. Анализ свидетельств старения видов.
- 1.5.3. Оценка объяснений механизмов старения видов.
- 1.5.4. Оценка старения вида Homo sapiens.
- 1.5.5. Определение возможных последствий реализации программы по ликвидации старения отдельных представителей вида в отношении старения вида в целом.

## СТАРЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ

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.

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.

### 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, может 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 ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОЙ МАТЕРИИ

### 2.1.1. НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

#### 2.1.1.1. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КЛЕТКИ ПРИ СТАРЕНИИ:

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

#### 2.1.1.2. ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАТИМЫХ И НЕОБРАТИМЫХ ОШИБОК ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПРИ СТАРЕНИИ

- 2.1.1.2.1. Модели in vitro
- 2.1.1.2.2. Разработка адекватных экспериментальных моделей in vivo
- 2.1.1.2.3. Метаболические цепи
- 2.1.1.2.4. Исследование порога чувствительности к факторам риска
- 2.1.1.2.5. Профессиональные болезни
- 2.1.1.2.6. Чувствительность к антропогенным факторам

#### 2.1.1.3. РАЗРАБОТКА АДЕКВАТНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ СТАРЕНИЯ КЛЕТКИ И ЦЕЛОГО ОРГАНИЗМА

- 2.1.1.3.1. Быстростареющие мыши и крысы в оценке действия факторов долгожительства
- 2.1.1.3.2. Пренатальная гипергомоцистеинемия

#### 2.1.1.4. ИЗУЧЕНИЕ СИГНАЛЬНОЙ И АДАПТАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В КЛЕТКЕ ПРИ СТАРЕНИИ

#### 2.1.1.6. АНАЛИЗ ВКЛАДА ПОВРЕЖДЕНИЯ БЕЛКОВ В ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫЕ ПАТОЛОГИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ:

- 2.1.1.6.1. Окисленных аминокислотных радикалов белка (метионина, триптофана, гистидина и др.), накопление белковых карбониллов;

- 2.1.1.6.2. Межбелковых сшивок;
- 2.1.1.6.3. Активности гликозидаз и неферментативного гликирования белков.

#### 2.1.1.7. ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ СПОНТАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК ПРИ СТАРЕНИИ:

- 2.1.1.7.1. 8-оксо-2'-деоксигуанозина в GC-богатых промоторных и энхансерных участках генов;
- 2.1.1.7.2. Сшивок ДНК-белок и ДНК-ДНК.

#### 2.1.1.8. ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЛИПИДОВ В СТАРЕНИИ:

- 2.1.1.8.1. Диеновых конъюгатов;
- 2.1.1.8.2. Малонового диальдегида, метилглиоксаля;
- 2.1.1.8.3. Сшивки липид-белок
- 2.1.1.8.4. Накопления липофусцина (цериоида).

#### 2.1.1.9. ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА РЕПАРАЦИЙ ДНК БАКТЕРИЙ, ВЫЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЖЕСТКОГО СТРЕССА

### 2.1.2. НА СУБКЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ:

#### 2.1.2.1. ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ЯДРЕ ПРИ СТАРЕНИИ:

- 2.1.2.1.1. Нарушения структуры ядра (ядерной ламины, нуклеоплазмы);
- 2.1.2.1.2. Модификации гистоновых белков;
- 2.1.2.1.3. Компактизации хроматина.

#### 2.1.2.2. ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ:

- 2.1.2.2.1. Свободные радикалы – повреждение мтДНК – свободные радикалы;
- 2.1.2.2.2. Свободные радикалы – повреждение мтДНК – нарушение энергетики клетки;
- 2.1.2.2.3. Гомоплазмии дефектных митохондрий.

#### 2.1.2.3. АНАЛИЗ СТАРЕНИЯ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ СИСТЕМ ПРОТЕОЛИЗА И АУТОФАГИИ.

## 2.1 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

### 2.1.2.4. ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРА И ВОЗМОЖНОЙ ПРИЧИНЫ СТАРЕНИЯ:

- 2.1.2.4.1. Механизмов укорочения теломер.
- 2.1.2.4.2. Причин активации транспозиций мобильных генетических элементов.
- 2.1.2.4.3. Условий возникновения спонтанных мутаций ДНК ядра и митохондрий.
- 2.1.2.4.4. Факторов, вызывающих всплеск хромосомных aberrаций:
  - 2.1.2.4.4.1. Мосты
  - 2.1.2.4.4.2. Фрагменты
  - 2.1.2.4.4.3. Транслокации
- 2.1.2.4.5. Причин анеуплоидии.
- 2.1.2.4.6. Механизмов образования микроядер.
- 2.1.2.4.7. Факторов, способствующих нарушению экспрессии генов:
  - 2.1.2.4.7.1. Процессов оксидативного повреждения промоторных и энхансерных областей генов;
  - 2.1.2.4.7.2. Возраст-зависимого деметилирования ДНК;
  - 2.1.2.4.7.3. Возраст-зависимого ацетилирования, фосфорилирования, метилирования, убиквитинирования, сумоилирования гистонов хроматина;
  - 2.1.2.4.7.4. Некодирующих регуляторных генетических элементов (энхансеров, сайленсеров, инсуляторов), контролирующей экспрессию ассоциированных со старением генов;
  - 2.1.2.4.7.5. Регуляторов экспрессии из группы белков Поликомб и Триторакс;
  - 2.1.2.4.7.6. Малых интерферирующих РНК;
  - 2.1.2.4.7.7. Регуляторов альтернативного полиаденилирования мРНК;
  - 2.1.2.4.7.8. Регуляторов альтернативного сплайсинга мРНК.

### 2.1.3. НА КЛЕТОЧНО-ТКАНЕВОМ УРОВНЕ

#### 2.1.3.1. ИЗУЧЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С РЕГЕНЕРАЦИЕЙ ТКАНЕЙ И СО СТАРЕНИЕМ ОРГАНИЗМА В ЦЕЛОМ:

- 2.1.3.1.1. Репликативного и сегрегационного старения пролиферирующих соматических нестволовых клеток;
- 2.1.3.1.2. Стресс-индуцированного старения стволовых клеток;
- 2.1.3.1.3. Постмитотического старения (неделящихся) клеток.

#### 2.1.3.2. ВЫЯВЛЕНИЕ РОЛИ АПОПТОЗА В СТАРЕНИИ ОРГАНИЗМА (ПУТЕЙ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДИСПРЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА):

- 2.1.3.2.1. Причины возрастного повышения вероятности апоптоза с возрастом для существенных типов клеток:
  - 2.1.3.2.1.2. Нейроны;
  - 2.1.3.2.1.3. Кардиомиоциты;
  - 2.1.3.2.1.4. Клетки скелетных мышц;
  - 2.1.3.2.1.5. Лейкоциты (Т-клетки, гранулоциты);
  - 2.1.3.2.1.6. Нейтрофилы;
  - 2.1.3.2.1.7. Мегакариоциты;
  - 2.1.3.2.1.8. Ретинальные клетки;
  - 2.1.3.2.1.9. Эндотелиоциты;
  - 2.1.3.2.1.10. Хондроциты;
  - 2.1.3.2.1.11. Нефроны.
- 2.1.3.2.2. Механизмы возрастного снижения склонности к апоптозу с возрастом для таких типов клеток как:
  - 2.1.3.2.2.1. Клетки толстого кишечника;
  - 2.1.3.2.2.2. Фибробласты;
  - 2.1.3.2.2.3. Гепатоциты.



## 2.2 ПОИСК МЕТОДОВ ДЛЯ ЗАМЕДЛЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ

### 2.2.1. ИЗУЧЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА ДЛЯ ЦЕЛЕЙ «АНТИСТАРЕНИЯ»:

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

### 2.2.2. ИЗУЧЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ДЕДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК ДЛЯ ИЗМЕНЕНИЯ СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ:

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

### 2.2.3. ИЗУЧЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ КЛЕТОК:

- 2.2.3.1. методы стимуляции собственных регуляторных систем стволовой клетки (JAK/STAT сигналинг, bmi-1)
- 2.2.3.2. методы противодействия старению стволовой ниши
- 2.2.3.3. методы искусственного стимулирования стволовой клетки (TGF-бета, Notch, Wnt)

### 2.2.4. ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГУЛЯТОРНОЙ РОЛИ НЕЙРОПЕПТИДОВ И ПРИРОДНЫХ МОДУЛЯТОРОВ В ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ФУНКЦИЙ НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ И РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ФУНКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ СПЕЦИФИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ:

- 2.2.4.1. Роль глутаматных рецепторов в модуляции функционирования межнейронных цепей
- 2.2.4.2. Участие каннабиоидных рецепторов в противодействии старению
- 2.2.4.3. Влияние эндорфинов на возрастные изменения функции памяти

### 2.2.4.4. Исследование действия карнозина и его производных как природных геропротекторов:

- 2.2.4.4.1. Защита от гипергомоцистеинемии
- 2.2.4.4.2. Противодействие экзайтотоксическим механизмам окислительного стресса
- 2.2.4.4.3. Препятствование развитию нейродегенеративным изменениям в нейронах головного мозга
- 2.2.4.4.4. Восстановление репарационных процессов в тканях
- 2.2.4.4.5. Регуляция функций иммунокомпетентной системы

### 2.2.5. ПОИСК ПРИРОДНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИХ СТАРЕНИЮ:

- 2.2.5.1. Фармакохимия природных модуляторов животного происхождения

### 2.2.6. ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ К НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ФАКТОРАМ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ:

- 2.2.6.1. Резервы биохимической устойчивости (шапероны и адаптогены)
- 2.2.6.2. Исследование природных факторов биохимической устойчивости

### 2.2.7. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА «ВОЗРАСТНОЙ ЭЛИТЫ» ОБЩЕСТВА (ПАЦИЕНТЫ СТАРШЕ 90 ЛЕТ):

- 2.2.7.1. Исследование механизмов устойчивости клеток крови
- 2.2.7.2. Изучение гемодинамики
- 2.2.7.3. Лимфоциты с атипичными маркерами
- 2.2.7.4. Эпидемиологические исследования биологически активных факторов метаболизма

### 2.2.8. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДОЛГОЛЕТИЯ БЕЗ БОЛЕЗНЕЙ:

- 2.2.8.1. Биохимические механизмы стабилизации клеточного генома
- 2.2.8.2. Комплексные подходы к лечению возрастных болезней

## 2.2 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

### 2.2.9. АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИХ СИНДРОМЫ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ:

- 2.2.9.1. Синдрома Вернера
- 2.2.9.2. Синдрома Хатчинсона-Джилфорда
- 2.2.9.3. Синдрома Кокейна
- 2.2.9.4. Атаксии-телангиэктазии
- 2.2.9.5. Пигментной ксеродермы

### 2.2.9.6. Анемии Фалькони

- 2.2.9.7. Синдрома Ротмунда-Томпсона
- 2.2.9.8. Синдрома Блума
- 2.2.9.9. Синдрома поломок Ниджмеджена
- 2.2.9.10. Трихотриодистрофии
- 2.2.9.11. Врожденного дискератоза

## 2.3 НАПРАВЛЕНИЯ ПОИСКА ГЕНОВ, ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ КОТОРЫХ ВЕДЕТ К ДОЛГОЛЕТИЮ

### 2.3.1. В МОДЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ НА КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК:

- 2.3.1.1. На модели дрожжевых клеток:
  - 2.3.1.1.1. Репликативное долгожительство;
  - 2.3.1.1.2. Хронологическое долгожительство.
- 2.3.1.2. В культурах клеток млекопитающих и человека:
  - 2.3.1.2.1. Репликативная продолжительность жизни;
  - 2.3.1.2.2. Выживаемость клеток в стационарной фазе.

### 2.3.2. У МОДЕЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ IN VIVO:

- 2.3.2.1. QTL-анализ;
- 2.3.2.2. Гипоморфные мутации;
- 2.3.2.3. Делеции;
- 2.3.2.4. Сверхэкспрессия.

### 2.3.3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ У ГРУПП ЖИВЫХ СУЩЕСТВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ «ПРЕНЕБРЕЖИМЫМ» СТАРЕНИЕМ:

- 2.3.3.1. Возрастзависимая динамика экспрессии генов в различных тканях у следующих видов:
  - 2.3.3.1.1. Strongylocentrotus franciscanus (красный морской еж)
  - 2.3.3.1.2. Homarus americanus (североатлантический омар)
  - 2.3.3.1.3. Arctica islandica (исландская циприна)
  - 2.3.3.1.4. Sebastes aleutianus (морской окунь алеутский)
  - 2.3.3.1.5. Hoplostethus atlanticus (атлантический большеголов)
  - 2.3.3.1.6. Allocyttus verrucosus (глубоководный солнечник-аллоцит)

### 2.3.3.1.7. Acipenser fulvescens (американский озерный осётр)

- 2.3.3.1.8. Bufo americanus (американская жаба)
- 2.3.3.1.9. Geochelone nigra (гигантская галапагосская черепаха)
- 2.3.3.1.10. G. gigantea (исполинская черепаха)
- 2.3.3.1.11. Terrapene carolina (каролинская коробчатая черепаха)
- 2.3.3.1.12. Emydoidea blandingii (пресноводная черепаха Блэндинга)
- 2.3.3.1.13. Chrysemys picta (черепаха расписная)
- 2.3.3.1.14. Heterocephalus glaber (голый землекоп)
- 2.3.3.1.15. Долгоживущие матки социальных насекомых (пчел, термитов, ос, муравьев)
- 2.3.3.1.16. Pinus longaeva (сосна долговечная)
- 2.3.3.1.17. Sequoiadendron giganteum (секвойадендрон гигантский)
- 2.3.3.1.18. Микроорганизмы вечной мерзлоты, янтара и горных пород

### 2.3.3.2. Сравнение активности генов долголетия у видов с альтернативными формами онтогенеза:

- 2.3.3.2.1. Рабочие особи и матки общественных насекомых
- 2.3.3.2.2. Свободноживущие и паразитические формы у нематоды Strongyloides ratti
- 2.3.3.2.3. Репродуктивная и диапаузная формы C. elegans
- 2.3.3.2.4. Сезонные формы у бабочки Bicyclus anupapa



## 2.3 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

### 2.3.4. У ЧЕЛОВЕКА:

- 2.3.4.1. Изучение полиморфизма единичных нуклеотидов у групп людей с различной продолжительностью жизни.
- 2.3.4.2. 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.

- 2.3.4.3. Картирование локусов долголетия у представителей семей долгожителей.
- 2.3.4.4. Поиск аллельных вариантов генов, обуславливающих экстраординарное продление жизни людей (90-100 лет).
- 2.3.4.5. Сравнение экспрессии генов различных тканей (мозга, мышц, печени, почек) стареющих и молодых индивидуумов для поиска генов, обуславливающих тканеспецифические механизмы старения.

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

### 2.4.1. ГЕНОВ-«ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛЕЙ» ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ (ОТВЕЧАЮТ ЗА ВОСПРИЯТИЕ И ПЕРЕДАЧУ ВНЕШНЕСРЕДОВЫХ И ЭНДОГЕННЫХ СИГНАЛОВ В ОРГАНИЗМЕ), ВОВЛЕЧЕННЫХ В СИГНАЛИНГ:

- 2.4.1.1. Инсулина/IGF-1;
- 2.4.1.2. Гормона роста;
- 2.4.1.3. Гена Klotho;
- 2.4.1.4. Липофильных (тиреоидных и стероидных) гормонов.

- 2.4.3.5. Компонентов протеосомы;
- 2.4.3.6. Белков автофагии;
- 2.4.3.7. Белков врожденного иммунитета;
- 2.4.3.8. Факторов детоксификации ксенобиотиков;
- 2.4.3.9. Ферментов репарации ДНК.

### 2.4.4. ГЕНОВ «ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ» КЛЕТКИ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ГЕНЫ «ДОМАШНЕГО ХОЗЯЙСТВА»:

- 2.4.4.1. GATA-транскрипционные факторы

### 2.4.2. ГЕНОВ-«МЕДИАТОРОВ» СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ:

- 2.4.2.1. Фосфоинозитол-3-киназы;
- 2.4.2.2. TOR-киназы;
- 2.4.2.3. Серин/треониновых протеинкиназ;
- 2.4.2.4. Фосфатазы PTEN;
- 2.4.2.5. Деацетилаз семейства сиртуинов;
- 2.4.2.6. Протеинкиназы JNK;
- 2.4.2.7. Протеинкиназы MST-1;
- 2.4.2.8. Транскрипционного фактора Nrf2/SKN-1;
- 2.4.2.9. Транскрипционного фактора FOXO;
- 2.4.2.10. Транскрипционного фактора HSF-1.
- 2.4.2.11. Транскрипционного фактора NF-kB.

### 2.4.5. ГЕНОВ-РЕГУЛЯТОРОВ ОНКОСУПРЕССИИ, КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ И АПОПТОЗА:

- 2.4.5.1. p53
- 2.4.5.2. pRB
- 2.4.5.3. p21
- 2.4.5.4. p16Ink4a;
- 2.4.5.5. p19Arf ;

### 2.4.6. ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ МИТОХОНДРИЙ:

- 2.4.6.1. Генов, кодирующих компоненты электрон-транспортной цепи;
- 2.4.6.2. Генов ферментов цикла трикарбоновых кислот;
- 2.4.6.3. Генов рессопрягающих белков;
- 2.4.6.4. Генов митохондриальной ДНК полимеразы;
- 2.4.6.5. Генов, отвечающих за митохондриально-ядерное взаимодействие;
- 2.4.6.6. Генов мтДНК

### 2.4.3. ГЕНОВ-«ЭФФЕКТОРОВ» СТРЕСС-УСТОЙЧИВОСТИ:

- 2.4.3.1. Супероксиддисмутазы;
- 2.4.3.2. Каталазы;
- 2.4.3.3. Метионин-R-сульфоксидредуктазы;
- 2.4.3.4. Белков теплового шока;

## 2.5 НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ

### 2.5.1. КОРРЕКЦИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ДЛЯ ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ МЕТОДАМИ.

### 2.5.2. ПОИСК МЕТОДОВ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ СТАРЕНИЕ-АССОЦИИРОВАННЫХ ГЕНОВ:

- 2.5.2.1. Изменение степени метилирования последовательности ДНК;
- 2.5.2.2. Изменение степени ковалентной модификации гистонов (ацетилирования/ деацетилирования и др.);
- 2.5.2.3. РНК-интерференция;
- 2.5.2.4. Регуляция альтернативного сплайсинга и полиаденилирования.

### 2.5.3. ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ВОЗРАСТЗАВИСИМОГО ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ:

- 2.5.3.1. в ЦНС;
- 2.5.3.2. в печени;
- 2.5.3.3. в поджелудочной железе;
- 2.5.3.4. в почках;
- 2.5.3.5. в сердце;
- 2.5.3.6. в сосудах;
- 2.5.3.7. в других критически важных органах.

### 2.5.4. ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ЯДЕР ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ВОЗВРАЩЕНИЯ НЕКОТОРЫМ ИЗ НИХ СВОЙСТВ ПЛЮРИПОТЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.

### 2.5.5. КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИХ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ:

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

### 2.5.6. СТИМУЛЯЦИЯ МЕХАНИЗМОВ САМОВОССТАНОВЛЕНИЯ КЛЕТКИ В СТАРОМ ВОЗРАСТЕ:

- 2.5.6.1. Генов антиоксидантной защиты
- 2.5.6.2. Генов репарации ДНК
- 2.5.6.3. Генов детоксификации
- 2.5.6.4. Белков теплового шока
- 2.5.6.5. Генов автофагии
- 2.5.6.6. Генов протеосомы
- 2.5.6.7. Сиртуинов
- 2.5.6.8. GATA-транскрипционных факторов
- 2.5.6.9. Транскрипционных факторов FOXO
- 2.5.6.10. АМФ-зависимой киназы



## 2.6 ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ ГЕНЕТИКИ СТАРЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

### 2.6.1. СКРИНИНГ ГЕНОВ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА:

- 2.6.1.1.** Составление базы данных генов продолжительности жизни животных, имеющих гены-ортологи у человека.
- 2.6.1.2.** Каталогизация локусов и аллельных вариантов генов, обеспечивающих семейное долгожительство у человека (90 лет и более). SNP-анализ.
- 2.6.1.3.** Каталогизация полиморфизмов, ассоциированных с конкретными возрастзависимыми заболеваниями.
- 2.6.1.4.** Создание базы данных, отражающей повсеместную и тканеспецифичную возрастзависимую динамику активности генов.
- 2.6.1.5.** Картирование воспроизводимых возрастзависимых эпигенетических изменений (метилирование ДНК, изменение гистоновых кодов) для каждого гена и регуляторного элемента различных тканей человека.

### 2.6.2. СКРИНИНГ ГЕНЕТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ. АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ОТДЕЛЬНЫХ ТКАНЯХ ИНДИВИДУМА НА МИКРОЧИПАХ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ:

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

### 2.6.3. РЕГУЛЯЦИЯ ГЕНОВ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА:

- 2.6.3.1.** Перепрограммирование геномов определенных типов дифференцированных клеток для возвращения им свойств плюрипотентных стволовых клеток *in vivo*.
- 2.6.3.2.** Создание технологических подходов для селекции и элиминации ослабленных (быстро стареющих) вариантов клеток и стимуляции компенсаторной пролиферации устойчивых вариантов.

**2.6.3.3.** Реактивация теломеразы в клетках, склонных к репликативному старению, на фоне повышенной активности нормальных вариантов генов онкосупрессоров p53; p16 или ARF.

**2.6.3.4.** Отработка способов тканеспецифического введения определенных аллелей генов долгожительства (с помощью генетических векторов ретровирусной или иной природы).

**2.6.3.5.** Коррекция неблагоприятных для долгожительства аллельных вариантов генов:

**2.6.3.5.1.** направленный мутагенез этих генов (например, индукция гипоморфных или доминантно-негативных соматических мутаций);

**2.6.3.5.2.** регуляция их энхансеров (в том числе тканеспецифичных);

**2.6.3.5.3.** РНК-интерференция их продуктов.

**2.6.3.6.** Получение фармакологических регуляторов экспрессии генов продолжительности жизни.

**2.6.3.7.** Поиск низкомолекулярных веществ, способных направленно модифицировать активность белков, кодируемых генами продолжительности жизни.

**2.6.3.8.** Создание специфичных регуляторных пептидов-ингибиторов для белков, кодируемых генами продолжительности жизни (индукция «синтетических мутаций»).

**2.6.3.9.** Выработка технологических подходов для тканеспецифической регуляции экспрессии генов в целом (изменение степени метилирования ДНК, модификация гистонов, регуляция альтернативного сплайсинга и полиаденилирования, РНК-интерференция).

**2.6.3.10.** Тканеспецифическое регулирование активности генов клеточного старения (p21, p16, ARF).

**2.6.3.11.** Поиск методов коррекции возрастзависимого изменения экспрессии генов с помощью диеты, БАДов и оптимизации условий внешней среды (физической и психической нагрузки, светового и температурного режимов).

## 2.7 ГЕННЫЕ СЕТИ: РЕКОНСТРУКЦИЯ, КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ, МОДЕЛИРОВАНИЕ

### 2.7.1. ИНТЕГРАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ, ПОЛУЧЕННЫХ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ, В БАЗЫ ДАННЫХ

- 2.7.1.1.** База данных по экспрессии генов при старении
- 2.7.1.2.** База данных структурно-функциональной организации транскрипционных регуляторных районов генов, связанных с процессом старения
- 2.7.1.3.** Распознавание потенциальных сайтов связывания ключевых транскрипционных факторов, влияющих на процесс старения

### 2.7.2. РЕКОНСТРУКЦИЯ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

- 2.7.2.1.** Генные сети стрессового ответа
  - 2.7.2.1.1.** Генная сеть окислительного стресса
  - 2.7.2.1.2.** Генная сеть ответа на тепловой шок
- 2.7.2.2.** Генная сеть редокс-регуляции и интеграция генных сетей
- 2.7.2.3.** Генная сеть клеточного цикла
- 2.7.2.4.** Генная сеть апоптоза
  - 2.7.2.4.1.** NF-κB-регулируемая генная сеть
- 2.7.2.5.** Генная сеть антиоксидантной защиты
- 2.7.2.6.** Генная сеть гомеостаза глюкозы
  - 2.7.2.6.1.** Генная сеть подавления глюкозы у дрожжей как модельного объекта (Snf1-регулируемая сеть)
- 2.7.2.7.** Генная сеть липидного метаболизма
- 2.7.2.8.** Генные сети возрастных заболеваний
- 2.7.2.9.** Генная сеть циркадных ритмов
- 2.7.2.10.** Генная сеть иммунного ответа

### 2.7.3. КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ, НАПРАВЛЕННЫЙ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

- 2.7.3.1.** Исследование принципов организации и функционирования генных сетей
  - 2.7.3.1.1.** контуры с положительными и отрицательными обратными связями, их взаимодействие
  - 2.7.3.1.2.** поиск ключевых элементов (хабов)
  - 2.7.3.1.3.** поиск модулей в генной сети

### 2.7.4. КОНСТРУИРОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПРОЦЕССОВ ДЛЯ АНАЛИЗА МЕХАНИЗМОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В РЕАЛИЗАЦИЮ ПРОГРАММЫ СТАРЕНИЯ

- 2.7.4.1.** Химико-кинетический метод
- 2.7.4.2.** Расчет параметров и анализ влияния концентраций на функционирование генной сети
- 2.7.4.3.** Имитация действия мутаций на функционирование генной сети



## 2.8 РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ИНДИВИДУАЛЬНОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ (СОЗДАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПАСПОРТА ЧЕЛОВЕКА)

**2.8.1. РАЗРАБОТКА НАНОБИОЧИПОВ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОСТЕОПОРОЗ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ТРОМБОФИЛИЯ, ГИПЕРТОНΙΑ, ДИАБЕТ, ОЖИРЕНИЕ, АТЕРОСКЛЕРОЗ, ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ДР.):**

**2.8.1.1.** 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);

**2.8.1.2.** 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).

**2.8.1.3.** 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.

**2.8.2. 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:**

**2.8.2.1.** Создание коллекции образцов ДНК долгожителей, лиц среднего возраста и новорожденных (около 1000 образцов в каждой группе)

**2.8.2.2.** Сравнение между собой генетических профилей лиц разного возраста с целью идентификации новых генов-кандидатов

и анонимных ДНК локусов, ассоциированных с долгожительством

**2.8.2.3.** Сравнение идентифицированных генов долгожительства с аналогичными у других млекопитающих;

**2.8.2.4.** Отработка на биологических моделях методов направленной регуляции экспрессии генов долгожительства с помощью геропротекторов, пищевых добавок и методов генной терапии.

**2.8.3. 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:**

**2.8.3.1.** Отработка метода анализа экспрессионных профилей генов-долгожительства и генов-кандидатов тяжелых хронических заболеваний в различных тканях у долгожителей и у лиц с хроническими заболеваниями

**2.8.3.2.** 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

**2.8.4. РАЗРАБОТКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОМПЛЕКСНОЙ (ГЕНЕТИЧЕСКОЙ, БИОХИМИЧЕСКОЙ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ) ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА РАЗНЫХ ОРГАНОВ, ТКАНЕЙ И СИСТЕМ ОРГАНИЗМА:**

**2.8.4.1.** Разработка показателей оценки в опытах на биологических моделях;

**2.8.4.2.** Отработка схемы комплексной (лекарственной, пищевой, генно-инженерной) коррекции функций слабого метаболического звена.

**2.8.5. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, ПОЗВОЛЯЮЩИХ СОВМЕЩАТЬ ОСОБЕННОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ГЕНОМА С**

## 2.8 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

УЖЕ ИЗВЕСТНЫМИ ПОДХОДАМИ И МЕТОДАМИ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ И АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ (ОГРАНИЧЕНИЕ КАЛОРИЙНОСТИ ПИТАНИЯ, ПОЛНОЦЕННАЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ДИЕТА, АНТИСТРЕССОВАЯ ТЕРАПИЯ, ФИТНЕС И ЗАНЯТИЯ СПОРТОМ).

**2.8.6. 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.**

**2.8.7. 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.):**

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

**2.8.7.2.** 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.

**2.8.8. СОЗДАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПАСПОРТА ДОЛГОЖИТЕЛЯ:**

**2.8.8.1.** Разработка в эксперименте,

**2.8.8.2.** Уточнение в клинических исследованиях;

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

**2.8.9. 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).**

**2.8.10. РАЗРАБОТКА КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННОГО ВАРИАНТА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ И МАКСИМАЛЬНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ НА ОСНОВАНИИ ОБОБЩЕННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПАСПОРТА ЗДОРОВЬЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ.**



## ГИБЕЛЬ И СТАРЕНИЕ КЛЕТОК



Гибель и старение, наряду с пролиферацией и дифференцировкой – совокупность физиологических процессов, происходящих во всех клетках многоклеточного организма. Особенностью этих процессов является их закономерный характер – программируемость, понимаемая как генетически детерминированная, осуществляемая в определенных интервалах времени последовательность молекулярных событий в тех или иных отделах клетки или ткани. Регуляция указанных биологических фенотипов для достижения желаемых эффектов – важнейшая цель современных усилий специалистов многих отраслей наук о живых системах.

Старение как общебиологический феномен – предмет интенсивных исследований. Особенно активно изучение этого явления происходит с вступлением человечества в «постгеномную эру» – столь велико значение расшифровки генома человека и важнейших организмов для прогресса в исследовании и преодолении заболеваний, продления здоровой жизни. Установление структуры и функций отдельных генов позволяет перейти от эмпирического регулирования старения к направленному воздействию на его механизмы.

Важным инструментом преодоления старения являются и современная медицинская химия и фармакология. Развитие этих дисциплин дает уникальные шансы для активации или инактивации внутриклеточных мишеней – как правило, белков – функции которых связаны с старением. Фармакологическая регуляция старения практически более приемлема (по крайней мере, в настоящее время), чем генетические воздействия на организм. Накоплен массив знаний о природных и синтетических соединениях, замедляющих старение посредством воздействия на механизмы его развития. Этот подход активно совершенствуется благодаря необычайно высоким темпам развития химии и биотехнологии – действительно революционным в последние 20-30 лет.

Вместе с тем, проблема исследования и контроля старения должна быть интерпретирована строго в рамках научного подхода. Не удивительно, что столь важные вопросы обсуждаются в обществе, и подчас неверная тональность таких обсуждений, а также необоснованные требования от ученых скорейшего «решения» проблемы снижают уровень освоения темы. **ТРЕБУЕТСЯ ИМЕННО НАУЧНЫЙ ПОДХОД – ПРЕОДОЛЕНИЕ СТАРЕНИЯ ВОЗМОЖНО ТОЛЬКО ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ЕГО МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ. ЭТА ЗАДАЧА ВАЖНА КАК ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ДЛЯ ПОНИМАНИЯ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ЖИЗНИ.** Следует надеяться, что развитию указанного подхода послужит обдумывание представленного ниже плана исследований.

## 3.1 ПРОГРАММИРОВАННЫЕ ПРОЦЕССЫ В КЛЕТКАХ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ЭВОЛЮЦИОННЫХ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ.

**3.1.1.** УСТАНОВИТЬ ОСНОВНЫЕ ЧЕРТЫ СХОДСТВА И ОТЛИЧИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ГИБЕЛИ ПРОКАРИОТ, НИЗШИХ ОРГАНИЗМОВ И ВЫСШИХ ЭУКАРИОТ.

**3.1.2.** РАЗРАБОТАТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ПРОГРАММИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ БАКТЕРИЙ – ОТНОСИТЕЛЬНО ПРОСТО ОРГАНИЗОВАННЫХ (ЛАКТОБАЦИЛЛЫ) И БОЛЕЕ СЛОЖНЫХ (АКТИНОБАКТЕРИИ).

**3.1.3.** ВЫЯВИТЬ МОЛЕКУЛЯРНУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СОБЫТИЙ, СОСТАВЛЯЮЩИХ ПРОГРАММИРОВАННУЮ ГИБЕЛЬ БАКТЕРИЙ ПРИ ЛОГАРИФМИЧЕСКОМ РОСТЕ КУЛЬТУРЫ, А ТАКЖЕ ПРИ ДЕЙСТВИИ СТРЕССОВЫХ ФАКТОРОВ – ЗАКИСЛЕНИЯ И ЗАЩЕЛАЧИВАНИЯ СРЕДЫ, ТЕПЛООВОГО И ХОЛОДОВОГО СТРЕССА, ВОЗДЕЙСТВИИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И АНТИБИОТИКОВ.

**3.1.4.** ОПРЕДЕЛИТЬ НАЛИЧИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ПРОГРАММИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ БАКТЕРИЙ, ИМЕЮЩИХ АНАЛОГИ В КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА:

**3.1.4.1.** фрагментация генетического материала,

**3.1.4.2.** активность ферментов нуклеолиза,

**3.1.4.3.** целостность клеточной стенки – активность му-реинпротеаз,

**3.1.4.4.** протеомный анализ бактериальных белков при программированной гибели (дифференциальная экспрессия и протеолиз),

**3.1.4.5.** клонирование и характеристика генов, продукты которых опосредуют программированную гибель бактерий.

## 3.2 СТАРЕНИЕ И ПРОГРАММИРОВАННАЯ ГИБЕЛЬ У ДРОЖЖЕЙ: ЛИПОФУСЦИН КАК МАРКЕР

**3.2.1.** Исследовать сходства и различия биосинтеза пигмента старения липофусцина у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и *Saccharomyces pombe*.

**3.2.2.** Исследовать гены, кодирующие принципиальные белки биосинтеза липофусцина.

**3.2.3.** Изучить регуляцию экспрессии этих генов: протеинкиназы, сайты связывания транскрипционных факторов в промоторе.

**3.2.4.** Ингибировать один из выбранных генов и показать динамику старения при этом условии.

## 3.3 СТАРЕНИЕ И ПРОГРАММИРОВАННАЯ ГИБЕЛЬ ПРОСТОГО МНОГОКЛЕТОЧНОГО ОРГАНИЗМА (НА МОДЕЛИ НЕМАТОДЫ *CAERNORHABDITIS ELEGANS*)

**3.3.1.** Исследовать роль свободных радикалов кислорода в старении и апоптозе нематоды.

**3.3.2.** Исследовать динамику экспрессии генов каспаз семейства CED и гена Rictor/TORC2 у молодых и стареющих нематод.

**3.3.3.** Выявить роль глитоксина в старении и гибели нематоды.

**3.3.4.** Установить роль отдельных мутаций или делеций: в гене сукцинатдегидрогеназы, гене супероксиддисмутазы и белка fat-3 в старении и апоптозе нематоды.

## 3.4 ПРОГРАММИРОВАННАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

**3.4.1.** УСТАНОВИТЬ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЧЕРТЫ АПОПТОЗА:

**3.4.1.1.** Исследовать тканеспецифические факторы генной транскрипции в эпителии слизистых оболочек (на модели эпителия кишечника), секреторного эпителия (на модели железистого эпителия молочной железы), нейроэпителия (на модели пигментообразующих клеток кожи) и эндотелия (на модели сосудов почки).

**3.4.1.2.** Изучить транскрипционную активацию генов апоптоза в каждой из вышеуказанных моделей и выявить тканевую специфичность регуляции этих генов: индивидуальные факторы генной регуляции как механизмы программированной гибели клеток того или иного (не любого) тканевого происхождения.

**3.4.1.3.** Найти фармакологические вещества, направленно воздействующие на выявленные тканеспецифические факторы генной транскрипции для направленной регуляции (интенсификации или торможения) гибели клеток.

**3.4.2.** УСТАНОВИТЬ МОЛЕКУЛЯРНУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СОБЫТИЙ ПРИ АПОПТОЗЕ МОЛОДЫХ И СТАРЕЮЩИХ КЛЕТОК.

**3.4.2.1.** Разработать экспериментальные модели старения в культуре эпителиальных клеток человека.

**3.4.2.2.** Установить молекулярные маркеры “возраста” клеток при культивировании.

**3.4.2.3.** Разработать модели индукции гибели молодых и стареющих клеток в культуре.

**3.4.2.4.** Провести протеомный анализ белков (двумерный электрофорез, масс-спектрометрия, компьютерный анализ), экспрессия которых неодинакова в молодых клетках по сравнению со стареющими.

## 3.5 УСТАНОВЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ОГРАНИЧЕНИЯ АПОПТОЗА В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

**3.5.1.** Изучить экспрессию и трансактивационную функцию проапоптотического белка p53 на модели старения культуры фибробластов кожи человека.

**3.5.2.** Выявить молекулярные нарушения механизмов клеточного цикла при старении культуры фибробластов.

**3.5.3.** Исследовать регуляцию белков p21, циклин-зависимых протеинкиназ и семейства митотической киназы Auroga при старении культуры фибробластов.

**3.5.4.** Исследовать функцию теломеразы в молодых и стареющих фибробластах.



## 3.6 УСТАНОВЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ АПОПТОЗА И СТАРЕНИЯ В УСЛОВИЯХ БОЛЕЗНИ И ЛЕЧЕНИЯ

**3.6.1. ИЗУЧИТЬ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК ПРИ ДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.**

- 3.6.1.1.** Выявить отличия механизмов повреждения структуры ДНК и хроматина, обуславливающих конкретный ответ клетки – апоптоз или старение.
- 3.6.1.2.** Сравнить последовательность молекулярных реакций в молодых и стареющих клетках при одном и том же повреждении ДНК (одинаковая доза поглощенной радиации или равные концентрации токсинов).
  - 3.6.1.2.1.** Выявить активацию инициаторных и эффекторных каспаз,
  - 3.6.1.2.2.** Выявить изменения электрического потенциала митохондрий,
  - 3.6.1.2.3.** Выявить наличие межнуклеосомной фрагментации ДНК.

**3.6.2. ИЗУЧИТЬ ВЗАИМОСВЯЗЬ И ОТЛИЧИЯ АУТОФАГИИ, МИТОТИЧЕСКОЙ КАТАСТРОФЫ И СТАРЕНИЯ В ОТВЕТ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК (ЛУЧЕВОЕ И ХИМИОТОКСИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ).**

- 3.6.2.1.** Установить молекулярные механизмы аутофагии при повреждении ДНК – экспрессию беклина, формирование двухмембранных органелл-аутофагосом, экспрессию белков слияния аутофагосом.
- 3.6.2.2.** Выявить характерные для старения изменения клеточного цикла при аутофагии в ответ на повреждение ДНК.
- 3.6.2.3.** Выявить феномен перехода митотической катастрофы в старение, условия проявления и механизмы этого перехода.

## 3.7 УСТОЙЧИВОСТЬ К АПОПТОЗУ КАК ВОЗМОЖНОСТЬ СТАНОВЛЕНИЯ ФЕНОТИПА СТАРЕНИЯ

- 3.7.1.** Исследовать механизм взаимодействия низкомолекулярных химических соединений-противоопухолевых лекарств с трансмембранным Р-гликопротеином и другими белками суперсемейства АТФ-зависимых транспортеров и сформулировать фармакохимические условия, позволяющие препарату “избегать” выведения этими переносчиками.
- 3.7.2.** Выявить различия во внутриклеточном распределении препаратов в молодых и стареющих клетках и роль АТФ-зависимых транспортеров в этих различиях.
- 3.7.3.** Выявить возможность перехода старения в апоптоз при действии антрациклиновых антибиотиков и винка-алкалоидов – противоопухолевых соединений, транспортируемых Р-гликопротеином – при ингибировании последнего циклоспорином.

- 3.7.4.** Установить роль дисфункции проапоптотического белка р53 в балансе “апоптоз-старение”.
  - 3.7.4.1.** Секвенировать ген р53 в молодых и стареющих фибробластах.
  - 3.7.4.2.** Изучить транскрипционную функцию р53 после стабильной трансфекции р53-зависимого промотор-репортерной конструкции в молодые и стареющие клетки.
- 3.7.5.** Исследовать роль р53-регулируемых белков митохондрий в балансе “апоптоз-старение”.
  - 3.7.5.1.** Установить роль антиапоптотических белков семейства Bcl-2.
  - 3.7.5.2.** Установить роль проапоптотических белков этого семейства – SLUG, PUMA, NOXA и Smad/Diablo.

## 3.8 УСТАНОВИТЬ РОЛЬ ОБРАЗОВАНИЯ СВОБОДНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В БАЛАНСЕ «АПОПТОЗ-СТАРЕНИЕ»

- 3.8.1.** Сравнить ответ молодых и стареющих культур фибробластов на действие перекиси водорода и окиси азота.
- 3.8.2.** Выявить изменения регуляции р53 в молодых и стареющих фибробластах в ответ на действие перекиси водорода и окиси азота.

- 3.8.3.** Определить состав свободных форм кислорода в молодых и стареющих фибробластах в ответ на действие перекиси водорода и окиси азота.
- 4.8.4.** Определить кинетику тушения свободных форм кислорода в молодых и стареющих фибробластах.

## 3.9 ОТ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР К ПРАКТИКЕ: РЕГУЛЯЦИЯ СТАРЕНИЯ И АПОПТОЗА НА УРОВНЕ ОРГАНИЗМА

**3.9.1. НА МОДЕЛИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА КРЫС) ИССЛЕДОВАТЬ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ АПОПТОЗОМ И СТАРЕНИЕМ.**

- 3.9.1.1.** Исследовать спонтанный апоптоз в нейронах коры головного мозга крыс разных возрастных групп.
- 3.9.1.2.** Исследовать апоптоз, индуцированный действием разных факторов в нейронах коры головного мозга крыс разных возрастных групп.
- 3.9.1.3.** Выявить молекулярные маркеры апоптоза и старения в нейронах на модели болезни Альцгеймера.
- 3.9.1.4.** Установить динамику ответа нейронов у молодых и старых крыс на терапевтические препараты, применяемые при болезни Альцгеймера.

**3.9.2. УСТАНОВИТЬ ОТВЕТЫ «АПОПТОЗ ИЛИ СТАРЕНИЕ» МОЛОДЫХ И СТАРЫХ МЫШЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИ-**

**МЕНТАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРЕВИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ (СМ. п.7.3.).**

**3.9.3. ЕСЛИ У СТАРЫХ МЫШЕЙ ОТВЕТ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ СНИЖЕН, УСТАНОВИТЬ ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ:**

- 3.9.3.1.** дисфункция р53,
- 3.9.3.2.** экспрессия трансмембранных АТФ-зависимых транспортеров,
- 3.9.3.3.** нарушения регуляции клеточного цикла – р21, циклин-зависимые протеинкиназы, митотические киназы.
- 3.9.3.4.** изменения внутриклеточного накопления химиопрепарата в опухоли.

**3.9.4. ИСХОДЯ ИЗ ПОЛУЧЕННЫХ В пп.7.5. РЕЗУЛЬТАТОВ, РАЗРАБОТАТЬ МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ У СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ.**



## 3.10 КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ АПОПТОЗА И СТАРЕНИЯ

- 3.10.1.** Установить механизм гибели опухолевых клеток у больных злокачественными опухолями при химио- и лучевой терапии: острые лейкозы, неходжкинские лимфомы, нейробластома (дети 2-3 г. жизни).
- 3.10.2.** Отработать режимы лечения для каждой группы больных, обеспечивающие редукцию первичной опухоли не менее 75%.
- 3.10.3.** Изучить маркеры апоптоза и/или старения в опухолевых клетках при повторных исследованиях биопсийного материала.
- 3.10.4.** Сфокусировать внимание на следующих параметрах клеточной гибели: целостность геномной ДНК, целостность плазматической мембраны клеток, расщепление поли(АДФ) рибозо-полимеразы, экспрессия p53 и p21, состояние митохондрий.
- 3.10.5.** Определить условия лечения, при которых в опухоли развивают апоптоз или старение клеток.
- 3.10.6.** Определить прогностическую ценность указанных в п. 3.10.4. показателей в выживаемости больных (отдаленные результаты – до 5 лет).
- 3.10.7.** Определить параметры гибели, указанные в п.3.10.4., в химио- и лучевой терапии рецидивов неходжкинских лимфом.
- 3.10.8.** Сопоставить параметры гибели, указанные в п.3.10.4., у молодых (до 35 лет) пациентов и в старших возрастных группах (старше 55 лет).

## 3.11 ЛИМИТ ХЕЙФЛИКА И ФУНКЦИИ ТЕЛОМЕР

- 3.11.1.** Изучить зависимость величины пролиферативного потенциала (лимита Хейфлика) от тщательности выполнения биопсии и выяснить природу артефактной корреляции репликативного лимита со старением.
- 3.11.2.** Выяснить механизм неограниченной пролиферации шванновской глии и отличия в этом отношении от фибробластов.
- 3.11.3.** Исследовать роль репликативного мозаицизма как фактора, нарушающего точную корреляцию между репликативным старением (укорочением теломер) и продолжительностью жизни.
- 3.11.4.** Установить причины, в результате которых клетки роговицы и полости рта закономерно проявляют признаки клеточного старения в разных экспериментальных условиях без укорочения теломер.
- 3.11.5.** Выяснить, почему происходит клеточное старение без укорочения теломер в клетках, инициированных к пролиферации и клеточному старению вирусным белком 12E1B54K.
- 3.11.6.** Исследовать влияние иммортализованного фенотипа некоторых рыб (и животных других классов) на развитие у них механизмов клеточного старения и апоптоза с возрастом и при разных стрессах.
- 3.11.7.** Выяснить, какова причина жесткого запрета экспрессии каталитической единицы теломеразы в головном мозге (в том числе у мышей с активированной экспрессией фермента)
- 3.11.8.** Выяснить, каков биологический и физиологический смысл межвидовых различий в длине теломер.
- 3.11.9.** Продолжать исследования сигнальных функций разных теломерных белков.
- 3.11.10.** Продолжать исследования регуляции экспрессии каталитической субъединицы теломеразы.
- 3.11.11.** Продолжать исследования взаимодействий разных сигнальных белков с теломерой.
- 3.11.12.** Исследовать роль пространственной структуры теломеры в выполнении ею регуляторных функций.

## 3.11 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

- 3.11.13.** Исследовать теломер- и p16 независимый механизм клеточного старения, предположительно имеющий место в пигментных невусах.
- 3.11.14.** Расшифровать конкретные сигнальные пути, активирующиеся потерей теломер и индуцирующего клеточное старение.
- 3.11.15.** Исследовать механизм феномена Смит-Уитни (внезапное клеточное старение, ограниченное только одной из дочерних клеток).
- 3.11.16.** Исследовать вопрос о том, почему в быстро обновляющемся эпителии ЖКТ теломеры за одно деление укорачиваются больше, чем в медленно обновляющемся эпителии печени и почек.
- 3.11.17.** Поиск латеральной ДНК и редусом как альтернативы теломер в роли счетчика митозов и биологического времени.

## 3.12 МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ И НАКОПЛЕНИЯ СТАРЫХ КЛЕТОК

- 3.12.1.** Исследовать вклад лизосомального повреждения, разрывов хромосом и укорочения теломер в индукцию клеточного старения на разных этапах онтогенеза организма.
- 3.12.2.** Получить убедительные доказательства, что имеет место именно накопление старых клеток в тканях с возрастом, а не их повышенное образование.
- 3.12.3.** Установить, имеются ли другие пути активации старения клеток, помимо p53 и p16.
- 3.12.4.** Выяснить, почему в одних случаях онкогенный сигнал ведет к апоптозу, а в других – к клеточному старению.
- 3.12.5.** Изучить роль процессов метилирования и деметилирования в индукции фенотипа старых клеток в разных органах и тканях.
- 3.12.6.** Установить роль разных типов повреждений ДНК в активации фенотипа старых клеток in vivo.
- 3.12.7.** Исследовать, является ли переход в клеточное старение in vivo следствием нарушений апоптоза или это физиологически закономерный процесс, не зависящий от дефектов программируемой гибели клеток.
- 3.12.8.** Исследовать роль нарушений протеолиза в инициации ответа клетки на стресс по пути клеточного старения.
- 3.12.9.** Выяснить роль экспрессии BCL-2 в инициации ответа на стресс по пути клеточного старения.
- 3.12.10.** Изучить роль мутаций c-myc, p21 или RB в накоплении старых клеток в тканях с возрастом.
- 3.12.11.** Исследовать, на каком именно уровне блок апоптоза – ядерном, митохондриальном или межклеточном – наиболее актуален для накопления старых клеток в тканях с возрастом.
- 3.12.12.** Выяснить, как долго могут сохраняться в тканях старые клетки, существует ли их клиренс и если да, то каков его механизм.



## 3.13 СВОЙСТВА СТАРЫХ КЛЕТОК

- 3.13.1.** Выяснить, во всех ли эпителиальных тканях происходит клеточное старение.
- 3.13.2.** Установить, имеет ли физиологическое значение клеточное старение в постмитотических тканях.
- 3.13.3.** Выяснить, насколько распространено клеточное старение в непролиферирующих тканях.
- 3.13.4.** Исследовать количественные аспекты накопления и образования старых клеток в непролиферирующих тканях.
- 3.13.5.** Выяснить, существует ли разница в механизмах индукции клеточного старения в пролиферирующих и непролиферирующих тканях.
- 3.13.6.** Выяснить, есть ли физиологическое значение у клеточного старения в пролиферирующих тканях, помимо «откладывания канцерогенеза на старость» (В.Н.Анисимов).
- 3.13.7.** Провести сравнение спектров генной экспрессии и синтеза цитокинов старыми клетками в разных тканях, вклад этих явлений в возраст-зависимую патологию.
- 3.13.8.** Исследовать различия в секреторном фенотипе старых клеток, возникших вследствие активации в них разных онкогенов.
- 3.13.9.** Изучить сигнальные механизмы, включающие экспрессию TNF RI, GRO, IGFBP-2, IGF, Ил-6, 1a и 8 в старых клетках.
- 3.13.10.** Выяснить, какова динамика (и механизмы) накопления старых клеток в разных тканях в разном возрасте.
- 3.13.11.** Изучить, в какой степени изменения в генной экспрессии у старых клеток *in vivo* соответствуют найденным *in vitro*.
- 3.13.12.** Изучить влияние мутаций в гистонной метилтрансферазе на характер ответа старых клеток на активацию онкогенов и сигналов роста.
- 3.13.13.** Исследовать, какие именно типы мутаций (и в каких генах) делают эпителиальные клетки чувствительными к паракринным сигналам, исходящим от старых стромальных клеток и ведут к их трансформации.

## 3.14 РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

- 3.14.1.** Продолжить исследования по идентификации цитокинов и факторов роста, производимыми старыми клетками и задействованными в канцерогенезе.
- 3.14.2.** Выяснить, ограничено ли промотирующее влияние старых клеток на канцерогенез только эпителиально-стромальными взаимодействиями или эпителиально-эпителиальные отношения также имеют значение.
- 3.14.3.** Исследовать влияние «иммортилизованного» фенотипа некоторых рыб (и животных других классов с «иммортизированным» фенотипом) на развитие у них спонтанного и индуцированного канцерогенеза.
- 3.14.4.** Исследовать роль старых клеток в канцерогенезе у животных с естественным «иммортизированным» фенотипом.
- 3.14.5.** Исследовать вопрос о том, является ли сенесценс таким же эффективным механизмом подавления опухолевой трансформации, как и апоптоз.
- 3.14.6.** Исследовать нарушения в теломер- и p16 независимом механизме клеточного старения, которые приводят к малигнизации пигментных невусов и развитию меланом.
- 3.14.7.** Исследовать детально значение Ил-6 и 8 как промоторов опухолевого роста, производимыми старыми клетками.
- 3.14.8.** Выяснить, какую роль играют старые клетки в развитии рака на модели «пластмассового канцерогенеза».
- 3.14.9.** Выяснить, какую роль играют старые клетки в развитии рака на модели вирусного канцерогенеза.
- 3.14.10.** Выяснить, какую роль играют старые клетки в развитии рака на модели химического канцерогенеза, инициированного разными канцерогенными соединениями.
- 3.14.11.** Выяснить, какую роль играют старые клетки в развитии рака на модели гормонального канцерогенеза.
- 3.14.12.** Выяснить, какую роль играют старые клетки в развитии рака на модели «пластмассового канцерогенеза».
- 3.14.13.** Изучить вопрос о том, различается ли роль клеточного старения в развитии эпителиальных опухолей разного гистогенеза.
- 3.14.14.** Изучить вопрос о том, различается ли роль клеточного старения в патогенезе разных неэпителиальных опухолей (сарком, лейкозов и лимфом, нейрогенных опухолей).
- 3.14.15.** Выяснить, какие факторы, секретирующиеся сенесцентными фибробластами, играют наибольшее значение как промоторы канцерогенеза.
- 3.14.16.** Исследовать эволюционные аспекты отношений между клеточным старением и апоптозом при канцерогенезе.
- 3.14.17.** Выяснить отношения между клеточным старением и канцерогенезом у животных, демонстрирующих пренебрежимое старение (например, у голого землекопа).
- 3.14.18.** Исследовать отношения между клеточным старением и канцерогенезом у видов и линий животных с низкой частотой спонтанных опухолей.
- 3.14.19.** Исследовать динамику накопления старых клеток у видов с пренебрежимым старением.



## 3.15 ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

- 3.15.1.** Проверить на более широком материале данные о том, что макрофаги способны избирательно удалять старые клетки из тканей.
- 3.15.2.** Выяснить, насколько эффективны *in vivo* процессы элиминации макрофагами старых клеток.
- 3.15.3.** Выяснить конкретные сигнальные пути и установить межклеточный интерфейс, ответственный за процессы распознавания и элиминации макрофагами старых клеток.
- 3.15.4.** Исследовать взаимодействие старых клеток с натуральными киллерами.
- 3.15.5.** Изучить эффективности элиминации старых клеток НК-клетками *in vivo* и *in vitro*.
- 3.15.6.** Исследовать, происходит ли на старых клетках экспрессия маркеров повреждения ДНК, распознаваемых киллерными клетками.
- 3.15.7.** Исследовать, меняется ли на мембране старых клеток экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости.
- 3.15.8.** Исследовать, различается ли отношение к НК-клеткам старых эпителиальных и стромальных клетках *in vivo* и *in vitro* как в состоянии пресенесенса, так и в сенесенсе
- 3.15.9.** Различается ли отношение иммуноцитов к старым клеткам в зависимости от характера стрессовых факторов, вызвавших клеточное старение
- 3.15.10.** Изучить роль укорочения теломер в Т-лимфоцитах разных субпопуляций и В-клетках в возраст-зависимом снижении резистентности к инфекционным поражениям.
- 3.15.11.** Изучить роль укорочения теломер в клетках-предшественниках эффекторов неспецифической резистентности в возраст-зависимом снижении устойчивости к инфекционным поражениям.
- 3.15.12.** Исследовать вопрос о том, происходит ли накопление старых клеток в иммунокомпетентных органах и какова его роль в возраст-зависимых изменениях функциональных характеристик иммунной системы (способности к синтезу разных цитокинов, продукции антител, киллерных клеток, взаимодействия между регуляторными клетками иммунной системы, пролиферативные способности иммуноцитов).

## 3.16 РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ В ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ

- 3.16.1. ИССЛЕДОВАТЬ РОЛЬ УКОРОЧЕНИЯ ТЕЛОМЕР, МУТАЦИЙ И СВЯЗАННОГО С НИМИ НАКОПЛЕНИЯ СТАРЫХ КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ:**
- 3.16.1.1.** атеросклероза;
- 3.16.1.2.** болезни Паркинсона;
- 3.16.1.3.** сосудистой деменции;
- 3.16.1.4.** сенильной ретинопатии;
- 3.16.1.5.** старческой саркопении;
- 3.16.1.6.** возраст-зависимых нарушений центральной гормональной регуляции;
- 3.16.1.7.** сахарного диабета;
- 3.16.1.8.** сенильного остеопороза;
- 3.16.1.9.** возрастных изменений системы свертывания крови;
- 3.16.1.10.** возрастных изменений в системе гемопоеза.
- 3.16.2. ИССЛЕДОВАТЬ ВЛИЯНИЕ СТАРЫХ КЛЕТОК НА СКОРОСТЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ.**
- 3.16.3. ИССЛЕДОВАТЬ РОЛЬ СТАРЫХ КЛЕТОК В ИНДУКЦИИ И ПОДДЕРЖАНИИ ПРОЦЕССОВ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ.**
- 3.16.4. ИЗУЧИТЬ РОЛЬ СТАРЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ ПРОЦЕССОВ ФИБРОЗА И СКЛЕРОЗА.**
- 3.16.5. ИССЛЕДОВАТЬ РОЛЬ СТАРЫХ КЛЕТОК В СНИЖЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ РАЗНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ПРИ СТАРЕНИИ (ПОИСК КОРРЕЛЯЦИЙ).**

## 3.17 ПРИКЛАДНЫЕ ВОПРОСЫ

- 3.17.1.** Разработать стандартизованные простые скрининговые тесты (например, основанные на использовании аденом легких у мышей) для исследования препаратов, влияющих на образование старых клеток в организме и их активность как промоторов злокачественного роста.
- 3.17.2.** Исследовать прогностического значения мутаций p53, p16, p21, RB и других компонентов сигналинговой системы клеточного старения в строме для предсказания прогрессии и генерализации злокачественных опухолей разной локализации и гистогенеза, а также эффективности ответа на разные схемы лекарственной и лучевой терапии.
- 3.17.3.** Исследовать прогностическое значение секреторного фенотипа старых клеток в опухолевой строме разных опухолей и его влияние на эффективность ответа на противоопухолевую терапию.
- 3.17.4.** Выяснить, существуют ли на поверхности старых клеток маркеры, отличающие их от всех других клеток организма, которые можно было бы использовать для прицельного избирательного уничтожения старых клеток в тканях посредством терапии моноклональными антителами.
- 3.17.5.** Выяснить, возможно ли повысить эффективность элиминации клеток в состоянии сенесенса воздействием на молекулярные механизмы в макрофагах и старых клетках.
- 3.17.6.** Выяснить, возможно ли повысить эффективность элиминации клеток в состоянии сенесенса воздействием на молекулярные механизмы в натуральных киллерах и старых клетках.
- 3.17.7.** Выяснить, возможно ли эффективно и избирательно удалять старые клетки из тканей, используя трансфекцию определенных генов, нарушения в которых предположительно ответственны за ответ клетки по типу клеточного старения.
- 3.17.8.** Изучить возможность избирательно ингибировать сигналинговые механизмы, включающие экспрессию TNF RI, GRO, IGFBP-2, IGF, Ил-6, 1a и 8 в старых клетках, не затрагивая нормальные иммуноциты.
- 3.17.9.** Исследовать влияние перспективных герпротекторов (бигуаниды, митохондриально-таргетированные антиоксиданты, мелатонин, эпигалон, эпигаламин, миметиков ограничения питания и проч.) на динамику накопления старых клеток в тканях и синтез ими проопухолевых гуморальных факторов.



## СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И СТАРЕНИЕ

---

# 4

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» ПОПУЛЯЦИЙ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ИХ СПЕЦИФИЧЕСКИХ НИШ КАК МЕХАНИЗМ, ПРИВОДЯЩИЙ К ПОТЕРЕ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗМА И ПРОЯВЛЕНИЯ ФЕНОТИПА СТАРЕНИЯ.
2. МЕТОДЫ СОХРАНЕНИЯ «МОЛОДЫХ» СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.
3. ПОТЕНЦИАЛЬНУЮ РОЛЬ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ОНКОГЕНЕЗЕ.
4. ВОЗМОЖНОСТИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ УТРАЧЕННЫХ ОРГАНО-ТКАНЕВЫХ ФУНКЦИЙ ВО ВРЕМЯ СТАРЕНИЯ.
5. ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ БЕССМЕРТНЫХ, НЕ ЗАВИСЯЩИХ ОТ МИКРОКЛЕТОЧНОГО ОКРУЖЕНИЯ НИШИ, СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА С ЦЕЛЬЮ ОБНАРУЖЕНИЯ МИШЕНЕЙ И МОДЕЛЕЙ ДЛЯ СКРИНИНГА СУБСТАНЦИЙ «БСМ».
6. ПОТЕНЦИАЛ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.

## 4.1 ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА «СТАРЕНИЯ» СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ИХ СПЕЦИФИЧЕСКИХ НИШ КАК ПРОЦЕССА ПОТЕРИ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗМА И ПРОЯВЛЕНИЯ ФЕНОТИПА СТАРЕНИЯ

### 4.1.1. ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕГИОНАРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА.

- 4.1.1.1.** Поиск и изучение генов, определяющих регенеративный потенциал стволовых клеток, в том числе:
- 4.1.1.1.1.** генов, контролирующих пролиферативную активность (в том числе Pou5fl, Utlfl, Tdgfl).
  - 4.1.1.1.2.** генов-регуляторов клеточного цикла (pRB/p53),
  - 4.1.1.1.3.** генов, определяющие структуру цитоскелета, (например А-ламин),
  - 4.1.1.1.4.** генов семейства IGF,
  - 4.1.1.1.5.** генов, кодирующих MAP киназы,
  - 4.1.1.1.6.** генов антиоксидантной защиты,
  - 4.1.1.1.7.** генов семейства Wnt,
  - 4.1.1.1.8.** генов семейства Stat.

### 4.1.2 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК РАЗНЫХ ТИПОВ, В ХОДЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ.

### 4.1.3. ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СОХРАНЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ ДНК И ПОИСК СПОСОБОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПАРАЦИОННЫХ СПОСОБНОСТЕЙ СТАРЕЮЩИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК РАЗНЫХ ТИПОВ.

- 4.1.3.1.** Изучение изменений, происходящих в системе восстановления целостности ДНК стволовых клеток взрослого организма (ухудшение системы репарации как двух- так одноцепочечных разрывов ДНК.)
- 4.1.3.2.** Изучение уже установленных ферментов (например, Lig4 из системы спаривания негомологических концов ДНК), которые нуждаются в активации для лучшего восстановления ДНК стволовых клеток в процессе старения.
- 4.1.3.3.** Идентификация других ферментов репарации ДНК, активность которых падает с возрастом.

### 4.1.4. ИЗУЧЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕНОМА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ (МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК, ДЕАЦЕТИЛИРОВАНИЕ И МЕТИЛИРОВАНИЕ ГИСТОНов, НЕОБРАТИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ХРОМАТИНА И ДР.).

### 4.1.5. ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ВЛИЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ НИШИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА СТАРЕНИЕ РЕГИОНАРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ПОИСК СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ И МОЛЕКУЛ, ПОЗВОЛЯЮЩИХ ВЛИЯТЬ НА КЛЕТКИ НИШИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.

- 4.1.5.1.** Изучение влияния стромальных клеток костного мозга на старение кроветворных стволовых клеток.
- 4.1.5.2.** Идентификация специализированных клеточных компонентов ниш стволовых клеток для всех известных типов стволовых клеток человека.
- 4.1.5.3.** Изучение основных механизмов, позволяющих клеточному микроокружению ниши поддерживать регенеративный потенциал отдельных популяций стволовых клеток, в том числе за счет:
- 4.1.5.3.1.** секреции коктейлей ростовых факторов (например, BMPs (bone morphogenic proteins), секретируемые клетками ниши, поддерживают пролиферацию стволовых герминальных клеток);
  - 4.1.5.3.1.** секреции цитокинов и хемокинов;
  - 4.1.5.3.2.** секреции небелковых соединений;
  - 4.1.5.3.3.** изменения параметров межклеточных контактов;
  - 4.1.5.3.4.** изменения параметров контактов с базальной мембраной и внеклеточным матриксом;
  - 4.1.5.3.5.** механических воздействий на стволовые клетки;
  - 4.1.5.3.6.** взаимодействия с клетками эндотелия капилляров;
  - 4.1.5.3.7.** трофических воздействий на стволовые клетки;
  - 4.1.5.3.8.** изменения физических параметров межклеточной среды (например, парциального давления кислорода и углекислого газа, pH и др.)
- 4.1.5.4.** Изучение влияния P-selectin и других молекул адгезии, обеспечивающих интегративность контактов между клетками ниши и стволовыми клетками, на скорость старения стволовых клеток.
- 4.1.5.5.** Разработка способов воздействия на клеточное микроокружение ниш стволовых клеток с целью повышения опосредованного (не затрагивающего собственные сигнальные системы стволовых клеток) восстановительного потенциала стволовых клеток.

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

### 4.2.1. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СОХРАНЕНИЯ ДЛЯ СЛЕДУЮЩИХ ВИДОВ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК:

- 4.2.1.1.** кроветворных и мезенхимальных (стромальных) стволовые клетки пуповинной крови;
- 4.2.1.2.** стромальных стволовых клеток плацентарного комплекса;
- 4.2.1.3.** стволовых клеток взрослых тканей (включая соматические стволовые клетки (ССК);
- 4.2.1.4.** стволовых клеток костного мозга:
  - 4.2.1.4.1.** Основных популяций:
    - 4.2.1.4.1.1.** гемопоэтических (кроветворных) стволовых клеток (ГСК) костного мозга;
    - 4.2.1.4.1.2.** мезенхимных (стромальных) стволовых клеток (МСК) костного мозга.
  - 4.2.1.4.2.** Прочих популяций:
    - 4.2.1.4.2.1.** «повторно делящихся» стволовых клеток (RS-клеток);
    - 4.2.1.4.2.2.** мультипотентных взрослых клеток-предшественников (MAP-клеток);
    - 4.2.1.4.2.3.** выделенных из костного мозга индуцибельных мультилинейных клеток (iMAMI-клеток);
    - 4.2.1.4.2.4.** эмбриодоподобных клеток (VSEL-клеток).
- 4.2.1.5.** Стволовых и прогениторных клеток периферической крови (циркулирующих):
  - 4.2.1.5.1.** Гемопоэтических (кроветворных) стволовых клеток (ГСК) периферической крови;
  - 4.2.1.5.2.** Мезенхимальных (стромальных) стволовых клеток (МСК) периферической крови;

### 4.2.1.5.3. «Сторонней популяции» клеток периферической крови.

- 4.2.1.6.** Мезенхимальных (стромальных) стволовых клеток (МСК) органов и тканей:
  - 4.2.1.6.1.** мультипотентных взрослых клеток-предшественников (MAP-клеток);
  - 4.2.1.6.2.** МСК жировой ткани;
  - 4.2.1.6.3.** МСК периодонта;
  - 4.2.1.6.4.** МСК менструальной крови и эндометрия;
  - 4.2.1.6.5.** МСК прочих тканей и органов (селезенки, печени, легких, стенок крупных кровеносных сосудов).
- 4.2.1.7.** Эпидермальных стволовых клеток:
  - 4.2.1.7.1.** кожи;
  - 4.2.1.7.2.** волосных фолликулов.
- 4.2.1.8.** другие виды стволовых клеток, которые требуют более инвазивных процедур сбора.

### 4.2.2. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ ВЗЯТИЯ, ОБРАБОТКИ И ТЕСТИРОВАНИЯ КЛЕТОЧНОГО МАТЕРИАЛА.

### 4.2.3. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ КРИОКОНСЕРВАЦИИ И РАЗМОРАЖИВАНИЯ КЛЕТОЧНОГО МАТЕРИАЛА.

### 4.2.4. ОТРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОРЕАКТОРОВ И СИНТЕТИЧЕСКИХ СРЕД.

## 4.3 ИЗУЧЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОПУХОЛИ И РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ НАД РОСТОМ ОПУХОЛИ

- 4.3.1.** Исследования, направленные на идентификацию опухолевых стволовых клеток в различных видах тканей.
- 4.3.2.** Выделение из первичных опухолевых клеток, резистентных к действию химио или радиотерапии, популяции, которая способна к самовозобновлению in vivo.
- 4.3.3.** Разработка методов воздействия на стволовые клетки опухоли с целью их дифференцировки и повышения чувствительности к терапевтическим воздействиям.



## 4.4 ИЗУЧЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОРГАНО-ТКАНЕВЫХ ФУНКЦИЙ, УТРАЧЕННЫХ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

**4.4.1. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОСЛАБЛЕНИЕМ ФУНКЦИИ МИОКАРДА И КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ТКАНЕЙ.**

- 4.4.1.1.** Подтверждение существования стволовых клеток миокарда, определение и изучение методов их реактивации.
- 4.4.1.2.** Разработка технологии получения предшественников кардиомиоцитов из эмбриональных стволовых клеток человека или их аналогов (iPS клеток с индуцированной плюрипотентностью).
- 4.4.1.3.** 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.).

**4.4.2. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ВОЗРАСТОМ.**

- 4.4.2.1.** Проведение экспериментальных и клинических исследований по использованию специализированных клеток (нейроны, олигодендроциты, полученные из разных источников, включая iPS) для лечения патологий, связанных со снижением функции (болезнь Паркинсона, секреция DOPA допаминэргическими нейронами) или потерей нейронов (болезнь Альцгеймера) или других типов клеток ЦНС (Motor Neuron Disease, рассеянный склероз).

**4.4.3. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С «ИЗНОСОМ» ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА.**

- 4.4.3.1.** Проведение клинических исследований по восстановлению костной ткани и хрящей суставов с помощью аутологичных мезенхимальных стволовых клеток способных дифференцироваться в предшественники костной и хрящевой ткани.
- 4.4.3.2.** Проведение исследований, направленных на получение мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани.

## 4.5 ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ БЕССМЕРТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА, НЕ ЗАВИСЯЩИХ ОТ МИКРОКРУЖЕНИЯ НИШИ, С ЦЕЛЮЮ ОБНАРУЖЕНИЯ МИШЕНЕЙ И МОДЕЛЕЙ АНТИСТАРЕНИЯ

**4.5.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЛКОВЫХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, КОТОРЫЕ ОБЕСПЕЧИВАЮТ ПЛЮРИПОТЕНТНОСТЬ МЭСК(МЫШИНЫЕ ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ), И ЧЭСК (ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ):**

- 4.5.1.1.** На уровне регуляции длины теломер и активности ферментов теломеразного комплекса;
- 4.5.1.2.** На уровне регуляции клеточного цикла (снижение активности генов p53 и Rb);
- 4.5.1.3.** На уровне стабильности генома и высокой активности ферментов репарации;
- 4.5.1.4.** На уровне эпигенетической стабильности генома ЭСК.

**4.5.2. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ МАССОВОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЧЭСК И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ, А ТАКЖЕ**

**ПРОТОКОЛОВ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ IN VITRO В ЧЕТКО ОПРЕДЕЛЕННЫХ УСЛОВИЯХ В ОТСУТСТВИИ МУЛЬТИ-ФАКТОРНЫХ КОМПОНЕНТОВ.**

**4.5.3. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЧЭСК С ЦЕЛЮЮ ИХ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА:**

- 4.5.3.1.** Изучение возможности использования дифференцированных ЭСК для восстановления целостности ЦНС при повреждении (олигодендроциты, секретирующие основной белок миелина, рассеянный склероз, травма).
- 4.5.3.2.** Изучение возможности получения допаминэргических нейронов для трансплантации пациентам с болезнью Паркинсона.

## 4.5 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

**4.5.3.3.** Изучение возможности применения клеток сосудистого эндотелия или их предшественников для лечения патологий, связанных с сосудистой сетью, в том числе и возрастных.

**4.5.3.4.** Проведение исследований по дифференцировке ЭСК в гематопозитические или дифференцированные клетки крови.

**4.5.3.5.** Создание охарактеризованных линий ЭСК в банках клеток для обеспечения стандартизованного и неиссякаемого источника кроветворных клеток.

**4.5.3.6.** Изучение возможности дифференцировки ЧЭСК в нейрозпителлий, в том числе пигментированный и фоторецепторный, что позволит совершить значительный прорыв в лечении глазных болезней, связанных с процессами старения.

**4.5.3.7.** Изучение возможности дифференцировки ЧЭСК в инсулин-продуцирующие бета-клетки.

**4.5.3.8.** Изучение возможности получения функциональных кардиомиоцитов из ЧЭСК и разработка методов передачи (сообщения, электронно-механического запрограммирования) получаемым in vitro кардиомиоцитам пейсмэйкерной активности.

**4.5.4. ИССЛЕДОВАНИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА УСТРАНЕНИЕ ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЧЭСК ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ:**

**4.5.4.1.** Разработка технологий селекции дифференцированных производных из недифференцированных стволовых клеток с целью сокращения потенциальных опухолевых образований.

**4.5.4.2.** Создание полномасштабного банка линий ЧЭСК, максимально совместимых с реципиентами, (по аналогии с банком донорского костного мозга или других тканей и органов).

**4.5.4.3.** Изучение возможности адаптации метода партеногенеза, разработанного для приматов, к человеку.

**4.5.4.4.** 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).

## 4.6 ИЗУЧЕНИЕ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ИПСК) КАК ОСОБОГО ВИДА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**4.6.1. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК.**

- 4.6.2.1.** без использования вирусных конструкций,
- 4.6.2.2.** без нарушения целостности генома,
- 4.6.2.3.** без повышения уровня экспрессии онкогенов.

**4.6.2. РАЗРАБОТКА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, ДЕЛАЮЩИХ ВОЗМОЖНЫМ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЕ РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ И ИЗМЕНЕНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО СТАТУСА И УРОВНЯ ПЛАСТИЧНОСТИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК, В ТОМ ЧИСЛЕ:**

**4.6.3. ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ ИММОРТАЛЬНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КУЛЬТУРЕ IN VITRO.**

## 4.7 ОТРАБОТКА ПРОТОКОЛОВ НАПРАВЛЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ИПСК) В ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ РАЗНЫХ ТИПОВ, В ИНТЕРЕСАХ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ УТРАЧЕННЫХ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ ОРГАНО-ТКАНЕВЫХ ФУНКЦИЙ И В ЛЕЧЕНИИ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ:

**4.7.1. В ФОРМАТЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ:**

**4.7.2. ВНЕ ФОРМАТА КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ.**

- 4.7.1.1.** заместительной;
- 4.7.1.2.** восстановительной.



## СТАРЕНИЕ И РАК



Частота злокачественных новообразований увеличивается с возрастом у человека и животных, однако характер возрастного распределения опухолей различен в различных органах и тканях и зависит от типа новообразования. С возрастом чувствительность различных тканей к инициации опухолевого процесса может как уменьшаться, так и увеличиваться, однако старый возраст обычно способствует промоции и прогрессии канцерогенеза. Ряд общих генетических процессов (дисфункция теломер, изменения активности супрессорных генов p53 и Rb, нарушения репарации ДНК, накопление повреждений ДНК, нестабильность генома) играет ключевую роль как в канцерогенезе, так и в процессе старения. Увеличение чувствительности к действию опухолевых промоторов наблюдается в пожилом возрасте как у животных, так и у человека, что предсказывается многостадийной моделью канцерогенеза. У генетически модифицированных мышей (трансгенных, нокаутных или мутантных) с признаками замедленного старения наблюдается торможение развития опухолей, тогда как у животных с ускоренным старением, как правило, происходит стимуляция спонтанного канцерогенеза. Три основных гипотезы, которые, однако, не исчерпывают проблему, претендуют на то, что именно они объясняют связь рака и возраста.

- Канцерогенез – это протяженный во времени процесс, поэтому его результат, а именно рак, наиболее вероятно будет выявлен у индивидуума пожилого возраста, или, другими словами, необходимо время для накопления соответствующей дозы экзогенного канцерогена.
- При старении в тканях развиваются молекулярные нарушения, аналогичные наблюдаемым первым стадиям канцерогенеза, что увеличивает чувствительность этих тканей к действию канцерогенов.
- Возрастные изменения внутренней среды организма, включая изменения пролиферативной активности и иммуностарение, способствуют возникновению и росту злокачественной опухоли.

Предполагается, что фактором, связующим старение и рак, является нестабильность теломер. Увеличение чувствительности к действию опухолевых

промоторов наблюдается в пожилом возрасте как у животных, так и у человека, что предсказывается многостадийной моделью канцерогенеза. Старых животных следует включать в протоколы испытаний на канцерогенность веществ, в особенности, с предполагаемой промоторной активностью.

Стратегия профилактики рака должна включать не только предупреждение воздействия канцерогенных факторов окружающей среды, но также нормализацию возрастных нарушений внутренней среды организма. Воздействия, увеличивающие продолжительность жизни (генетические модификации, геропротекторы) могут либо задерживать начало старения и увеличивать при этом латентный период развития опухолей, либо снижать смертность среди долгоживущих индивидуумов, приводя к снижению риска развития рака. Наконец, некоторые такие модификации или препараты могут увеличивать выживаемость индивидуумов с относительно короткой продолжительностью жизни, что может приводить к увеличению частоты развития новообразований в популяции в целом.

**ВЫЯСНЕНИЕ ПРИЧИН ВОЗРАСТНОГО УВЕЛИЧЕНИЯ ЧАСТОТЫ РАКА, ВОЗМОЖНО, ДАСТ КЛЮЧ К РАЗРАБОТКЕ СТРАТЕГИИ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ.**

## 5.1 ПРОВЕРКА ГИПОТЕЗ О ВЗАИМОСВЯЗИ РАКА И СТАРЕНИЯ

- 5.1.1. Стохастические теории (накопление с возрастом дозы канцерогена, увеличение с возрастом времени экспозиции к канцерогенам)
- 5.1.2. Программированные теории (закономерно развивающиеся в организме изменения во внутренней среде организма способствуют инициации, промции и прогрессии опухолей)
- 5.1.3. Рак как дисфункция теломер
- 5.1.4. Теория антагонистической плейотропии
- 5.1.5. Теория канкрофилии
- 5.1.6. Ассоциированный со старением синдром. Роль стромы и микроокружения
- 5.1.7. Генетические детерминанты старения и рака

## 5.2 ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И ЧАСТОТА СПОНТАННЫХ ОПУХОЛЕЙ: ЭВОЛЮЦИОННЫЙ АСПЕКТ

- 5.2.1. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ВИДА И РАК
- 5.2.2. РАЗЛИЧИЯ В ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ РАЗНЫХ ЛИНИЙ ЖИВОТНЫХ ОДНОГО ВИДА И РАК
- 5.2.3. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПОПУЛЯЦИИ И РАК
- 5.2.4. ВИДОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТАРЕНИЯ И КАНЦЕРОГЕНЕЗА: МЫШЬ ПРОТИВ ЧЕЛОВЕКА?
- 5.2.5. ВОЗРАСТНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ ОПУХОЛЕЙ У ЧЕЛОВЕКА:
  - 5.2.5.1. Частота всех злокачественных новообразований
  - 5.2.5.2. Рак молочной железы
  - 5.2.5.3. Рак толстой и прямой кишки
  - 5.2.5.4. Рак легкого
  - 5.2.5.5. Рак эндометрия
  - 5.2.5.6. Рак шейки матки
  - 5.2.5.7. Рак желудка
  - 5.2.5.8. Опухоли почек
  - 5.2.5.9. Ретинобластома
  - 5.2.5.10. Опухоли печени
  - 5.2.5.11. Гемобластозы
  - 5.2.5.12. Рак кожи
  - 5.2.5.13. Меланобластома
  - 5.2.5.14. Опухоли мозга и нервной системы
  - 5.2.5.15. Доброкачественные опухоли
- 5.2.6. ВОЗРАСТНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ СПОНТАННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ:
  - 5.2.6.1. Опухоли мышей
  - 5.2.6.2. Опухоли крыс
  - 5.2.6.3. Опухоли хомячков
  - 5.2.6.4. Опухоли кошек
  - 5.2.6.5. Опухоли собак
  - 5.2.6.6. Опухоли сельскохозяйственных животных
  - 5.2.6.7. Опухоли обезьян
- 5.2.7. СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ СПОНТАННЫХ ОПУХОЛЕЙ В САМЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТАХ
  - 5.2.7.1. Человек
  - 5.2.7.2. Крыса
  - 5.2.7.3. Мышь

## 5.3 ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К КАНЦЕРОГЕНАМ В РАЗНОМ ВОЗРАСТЕ

- 5.3.1. ХИМИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ И СТАРЕНИЕ:
  - 5.3.1.1. Кожа
  - 5.3.1.2. Мягкие ткани
  - 5.3.1.3. Молочная железа
  - 5.3.1.4. Печень
  - 5.3.1.5. Пищеварительный тракт
  - 5.3.1.6. Почки
  - 5.3.1.7. Мочевой пузырь
  - 5.3.1.8. Матка и влагалище
  - 5.3.1.9. Легкие
  - 5.3.1.10. Сосудистая стенка
  - 5.3.1.11. Кроветворная система
  - 5.3.1.12. Носовые пазухи
  - 5.3.1.13. Воздействия in vitro
- 5.3.2. ПЛАСТМАССОВЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ И СТАРЕНИЕ
- 5.3.3. ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ И СТАРЕНИЕ:
  - 5.3.3.1. Кроветворная система
  - 5.3.3.2. Яичники
  - 5.3.3.3. Молочная железа
  - 5.3.3.4. Кости
  - 5.3.3.5. Кожа
  - 5.3.3.6. Легкие
  - 5.3.3.7. Щитовидная железа
- 5.3.4. УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЕ ОБЛУЧЕНИЕ И СТАРЕНИЕ
- 5.3.5. СВЕТОВОЙ РЕЖИМ, РАК И СТАРЕНИЕ:
  - 5.3.5.1. Молочная железа
  - 5.3.5.2. Пищеварительный тракт
  - 5.3.5.3. Предстательная железа
  - 5.3.5.4. Матка
  - 5.3.5.5. Часовые гены и рак
  - 5.3.5.6. Мелатонин и рак
- 5.3.6. ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫЕ ПОЛЯ СВЕРХНИЗКОЙ ЧАСТОТЫ:
  - 5.3.6.1. Эпидемиологические данные
  - 5.3.6.2. Экспериментальные данные, полученные на животных
- 5.3.7. ГОРМОНАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ И СТАРЕНИЕ:
  - 5.3.7.1. Эстрогены
  - 5.3.7.2. Прогестины
  - 5.3.7.3. Андрогены
  - 5.3.7.4. Гормон роста
  - 5.3.7.5. Глюкокортикоиды
- 5.3.8. ВИРУСНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ И СТАРЕНИЕ:
  - 5.3.8.1. Онкорнавирусы
  - 5.3.8.2. ДНК-вирусы



## 5.4 МЕХАНИЗМЫ МОДИФИЦИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ВОЗРАСТА НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ

### 5.4.1. СТАРЕНИЕ И МНОГОСТАДИЙНАЯ МОДЕЛЬ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

### 5.4.2. РОЛЬ ФАКТОРОВ МОДЕЛИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:

- 5.4.2.1. Тип канцерогена (прямого и непрямого действия)
- 5.4.2.2. Способ введения
- 5.4.2.3. Длительность воздействия (однократное, курсовое, хроническое)
- 5.4.2.4. Возраст воздействия
- 5.4.2.5. Особенности протокола исследования
- 5.4.2.6. Статистические методы анализа

### 5.4.3. ФАРМАКОДИНАМИКА КАНЦЕРОГЕНОВ И СТАРЕНИЕ

### 5.4.4. АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ, МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИХ КАНЦЕРОГЕНЫ, И СТАРЕНИЕ:

- 5.4.4.1. Ферменты 1-й фазы
- 5.4.4.2. Система монооксигеназ

- 5.4.4.3. Ферменты 2-й фазы
- 5.4.4.4. Тесты на мутагенность: влияние возраста

### 5.4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАНЦЕРОГЕНОВ С МАКРОМОЛЕКУЛАМИ В РАЗНОМ ВОЗРАСТЕ

### 5.4.6. РЕПАРАЦИЯ ДНК, СТАРЕНИЕ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

- 5.4.6.1. Типы повреждений ДНК, индуцируемых канцерогенами и их репарация
- 5.4.6.2. Возрастные изменения репарации ДНК
- 5.4.6.3. Влияние возраста на эффективность репарации ДНК
- 5.4.6.4. Старение in vitro и репарация ДНК
- 5.4.6.5. Прогерии и репарация ДНК

### 5.4.7. ВОЗРАСТНОЕ НАКОПЛЕНИЕ МУТАЦИЙ И ИНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МАКРОМОЛЕКУЛ В РАЗНЫХ ТКАНЯХ И ОРГАНАХ

## 5.5 ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ТКАНЕЙ И СТАРЕНИЕ

- 5.5.1. Митотический цикл и его регуляция
- 5.5.2. Старение трансплантированных in vivo клеток
- 5.5.3. Возрастные изменения пролиферативной активности тканей in situ
- 5.5.4. Ответ старых тканей на пролиферативные стимулы
- 5.5.5. Клеточное старение in vitro
- 5.5.6. Роль теломер и теломеразы в старении
- 5.5.7. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и старение
- 5.5.8. Старение in vitro против старения in vivo
- 5.5.9. Апоптоз, старение и рак

## 5.6 ВОЗРАСТНАЯ АККУМУЛЯЦИЯ ИНИЦИИРОВАННЫХ КЛЕТОК В ТКАНЯХ

- 5.6.1. Влияние старения на рост перевиваемых опухолей
- 5.6.2. Клеточное старение и канцерогенез: роль теломер и теломеразы
- 5.6.3. Роль стромальной ткани в опухолевой прогрессии
- 5.6.4. Влияние старых клеток на развитие опухолей

## 5.7 ФАКТОРЫ ПРОМОЦИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА И СТАРЕНИЕ

- 5.7.1. Ростовые факторы, старение и рак
- 5.7.2. Возрастные изменения нервной системы и рак
- 5.7.3. Возрастные изменения жиро-углеводного обмена и рак
- 5.7.4. Возрастные изменения иммунной системы и рак
- 5.7.5. Рост перевиваемых опухолей в разном возрасте
- 5.7.6. Скорость роста опухолей, прогноз и выживаемость при раке у людей в разном возрасте

## 5.8 КАНЦЕРОГЕННОЕ СТАРЕНИЕ

- 5.8.1. Влияние канцерогенов на продолжительность жизни
- 5.8.2. Влияние канцерогенов на нервную систему
- 5.8.3. Влияние канцерогенов на эндокринную систему
- 5.8.4. Влияние канцерогенов на жиро-углеводный обмен
- 5.8.5. Влияние канцерогенов на иммунную систему



## 5.9 МУТАНТНЫЕ И ТРАНСГЕННЫЕ ЖИВОТНЫЕ В ИЗУЧЕНИИ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

### 5.9.1. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ, УСКОРЯЮЩИЕ СТАРЕНИЕ У МЫШЕЙ:

- 5.9.1.1. Трансгенные мыши с суперэкспрессией гормона роста
- 5.9.1.2. Мыши с генетическим ожирением
- 5.9.1.3. Мыши с ускоренным старением (SAM)
- 5.9.1.4. Мыши с мутацией гена klotho
- 5.9.1.5. Трансгенные модели для изучения функции генов репарации ДНК
- 5.9.1.6. Мыши с выключенным геном SIRT6
- 5.9.1.7. Мыши с нокаутированным геном PARP
- 5.9.1.8. Мутации в гене, контролирующем метилирование ДНК
- 5.9.1.9. Трансгенные мыши с суперэкспрессией гена Cu, Zn-супероксид дисмутазы
- 5.9.1.10. Мыши с нокаутированным геном пероксиредоксина Prdx1
- 5.9.1.11. Трансгенные мыши с суперэкспрессией сульфоксид редуктазы A метионина
- 5.9.1.12. Мыши с нокаутной митохондриальной ДНК-полимеразой
- 5.9.1.13. Мутационные и трансгенные модели иммуностарения
- 5.9.1.14. Трансгенные модели возрастных нейродегенеративных заболеваний
- 5.9.1.15. Мыши с нокаутированным геном, контролирующим слияние веретена при митозе
- 5.9.1.16. Мыши с нокаутированным геном белка p53
- 5.9.1.17. Мыши с нокаутом локуса INK4a/AFR
- 5.9.1.18. Мыши с нокаутированным геном каспазы-2
- 5.9.1.19. Регуляция межклеточного взаимодействия и трансгенные модели
- 5.9.1.20. Теломераза: трансгенные и нокаутные мыши
- 5.9.1.21. Трансгенные мыши, экспрессирующие ген рака молочной железы HER-2/neu
- 5.9.1.22. Мутантные мыши с дефицитом зародышевых клеток
- 5.9.1.23. Мыши с ускоренным старением репродуктивной системы
- 5.9.1.24. Мутации генов циркадианных ритмов

### 5.9.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ, ЗАМЕДЛЯЮЩИЕ СТАРЕНИЕ У МЫШЕЙ

- 5.9.2.1. Карликовые мыши
- 5.9.2.2. Модификации гена гормона роста
- 5.9.2.3. Модификации гена инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1)
- 5.9.2.4. Мыши C/EBP с генетически обусловленным снижением липогенеза
- 5.9.2.5. Мыши с нокаутированным геном p21
- 5.9.2.6. Мыши с нокаутированным геном p66 shc
- 5.9.2.7. Трансгенные мыши с суперэкспрессией гена O6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы
- 5.9.2.8. Мыши с суперэкспрессией тиоредоксина
- 5.9.2.9. Трансгенные мыши с суперэкспрессией гена каталазы
- 5.9.2.10. Трансгенные мыши с суперэкспрессией активатора урокиназы плазминогена
- 5.9.2.11. Генетически модифицированные мыши с сенильной потерей веса и приапизмом (Priap 1)
- 5.9.2.12. Генетически модифицированные мыши с пониженной температурой тела

### 5.9.3. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ МЫШЕЙ, КЛОНИРОВАННЫХ ИЗ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

## 5.10 УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И РИСК РАКА

### 5.10.1. ОГРАНИЧЕНИЕ КАЛОРИЙНОСТИ ПИТАНИЯ И РАЗВИТИЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ

- 5.10.1.1. Диета и рак у человека
- 5.10.1.2. Обезьяны
- 5.10.1.3. Крысы
- 5.10.1.4. Мыши

### 5.10.2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ, И РИСК РАЗВИТИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ:

- 5.10.2.1. Антиоксиданты
- 5.10.2.2. Алкоголь и ресвератрол
- 5.10.2.3. Ингибиторы перекрестного связывания
- 5.10.2.4. Нейротропные средства
- 5.10.2.5. Адаптогены
- 5.10.2.6. Янтарная кислота
- 5.10.2.7. Гомоны щитовидной железы

- 5.10.2.8. Кортикостероиды и ДГЭА
- 5.10.2.9. Эстрогены и гормональные контрацептивы
- 5.10.2.10. Гомон роста
- 5.10.2.11. Антидиабетические средства
- 5.10.2.12. Мелатонин
- 5.10.2.13. Пептидные биорегуляторы
- 5.10.2.14. Иммуномодуляторы
- 5.10.2.15. Энтеросорбенты
- 5.10.2.16. Прочие препараты

### 5.10.3. СТЕВЛОВЫЕ КЛЕТКИ, СТАРЕНИЕ И РАК

### 5.10.4. ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ И РАК

- 5.10.4.1. Эпидемиологические данные
- 5.10.4.2. Экспериментальные данные



## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ

### Основные направления научных исследований

С возрастом снижается потребление кислорода клетками. 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. 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? Благодаря ответу 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.

## 6.1 ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИЧИН ВОЗРАСТНОГО СНИЖЕНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА

### 6.1.1. ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ:

#### 6.1.1.1. Анализ структурно-функциональных изменений митохондрий:

- 6.1.1.1.1. Перестройка митохондриального генома;
- 6.1.1.1.2. Перестройка дыхательной цепи;
- 6.1.1.1.3. Изменение связи с клеточным ядром;
- 6.1.1.1.4. Пролиферация митохондрий.

#### 6.1.1.2. Изучение немитохондриального окисления:

- 6.1.1.2.1. Пероксисомы, их образование и функции;
- 6.1.1.2.2. Цитоплазматические оксидазы;
- 6.1.1.2.3. Система регуляции антиоксидантной защиты

#### 6.1.1.2.4. Активные формы кислорода как дополнительный источник энергии

### 6.1.2. ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА НА УРОВНЕ ОРГАНИЗМА:

#### 6.1.2.1. Разработка методов оценки степени оксигенации тканей в покое и при физической нагрузке;

#### 6.1.2.2. Разработка методов оценки уровня потребления энергетических субстратов в покое и при физической нагрузке;

#### 6.1.2.3. Определение возрастного лимита физической нагрузки.

## 6.2 ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ

### 6.2.1. Исследование роли гипоталамуса в коллапсе гомеостаза жирных кислот – Исследование возрастных нарушений в системе АПУД

### 6.2.2. Изучение возрастных изменений в функционировании жировой ткани как эндокринного органа.

### 6.2.3. Изучение изменения внутренней среды организма при старении, ее связь с гормональной дисрегуляцией

### 6.2.4. Исследование причин возрастного стресса, его последствий и механизмов адаптации

## 6.3 ИССЛЕДОВАНИЕ СТАРЕНИЯ КАК АДАПТАЦИИ К ИЗМЕНЕНИЯМ ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА

### 6.3.1. ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗРАСТНОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА:

#### 6.3.1.1. Липотоксичность как следствие нарушения гомеостаза жирных кислот:

- 6.3.1.1.1. Образование липофусцина;
- 6.3.1.1.2. Снижение синтеза белка;
- 6.3.1.1.3. Апоптоз;
- 6.3.1.1.4. Дедифференциация клеток;
- 6.3.1.1.5. Дифференциация по адипоцитоподобному фенотипу.

#### 6.3.1.2. Глюкозотоксичность как следствие нарушения гомеостаза глюкозы:

- 6.3.1.2.1. Гликозилирование внеклеточных белков;
- 6.3.1.2.2. Старение кожи;
- 6.3.1.2.3. Старение хрусталика;

#### 6.3.1.2.4. Апоптоз нейронов;

#### 6.3.1.2.5. Амилоидоз.

### 6.3.2. ВОЗРАСТНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ:

#### 6.3.2.1. Изменение структуры цитоплазматической мембраны

#### 6.3.2.2. Изменение структуры и функций рафтов

#### 6.3.2.3. Снижение чувствительности рецепторов

### 6.3.3. ВОЗРАСТНАЯ И АЛИМЕНТАРНАЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ:

#### 6.3.3.1. Влияние на специфические рецепторы в нервной и иммунной системах;

#### 6.3.3.2. Механизмы токсичности;

#### 6.3.3.3. Способы компенсации.

## 6.4 ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОТРЕБЛЕНИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ (ГЛЮКОЗЫ И ЖИРНЫХ КИСЛОТ)

### 6.4.1. ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ И ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОРГАНИЗМЕ:

#### 6.4.1.1. Исследование системы поддержания гомеостаза глюкозы и жирных кислот и причин ее коллапса при старении;

#### 6.4.1.2. Изучение взаимосвязи метаболических и генных сетей;

#### 6.4.1.3. Изучение роли метаболитов как регуляторов экспрессии генов;

#### 6.4.1.4. Выявление генов, ответственных за поддержание гомеостаза глюкозы и жирных кислот, определение их влияния на продолжительность жизни.

### 6.4.2. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИЧИН ВОЗРАСТНОГО УВЕЛИЧЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ЖИРА В ТЕЛЕ ЧЕЛОВЕКА:

#### 6.4.2.1. Изучение участия жирных кислот в процессах пролиферации, дифференциации и апоптоза;

#### 6.4.2.2. Определение структурно-функциональных изменений жировой ткани в онтогенезе;

#### 6.4.2.3. Изучение функционирования «метаболического узла» (жировая ткань, мышца, печень) и его изменения в онтогенезе;

#### 6.4.2.4. Изучение механизмов жирового перерождения нежировых тканей при старении.

## 6.5 ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ВОЗРАСТНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ МЕТАБОЛИЗМА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ И РАЗВИТИЕМ ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ ПАТОЛОГИЙ:

#### 6.5.1. Атеросклероз;

#### 6.5.2. Гипертоническая болезнь;

#### 6.5.3. Инсулиннезависимый диабет 2-го типа;

#### 6.5.4. Дисбактериоз кишечника;

#### 6.5.5. Аутоиммунные заболевания;

#### 6.5.6. Рак;

#### 6.5.7. Нейродегенеративный процесс;

#### 6.5.8. Остеопороз.



## 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.

- 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.

### 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, психоэмоциональные перегрузки, воздействие электромагнитного жесткого излучения).

## 7.1 ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТАРЕНИИ

### 7.1.1. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СТАРЕНИЯ С ФУНКЦИЕЙ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

#### 7.1.1.1. Изучение возрастных изменений центральных и периферических органов иммуногенеза:

7.1.1.1.1. Изучение возрастных изменений центральных органов иммуногенеза:

7.1.1.1.1.1. Изучение механизмов возрастной инволюции тимуса,

7.1.1.1.1.2. Изучение роли пептидных биорегуляторов «цитомединов», выделяемых гипофизом и эпифизом в контроле деятельности тимуса,

7.1.1.1.1.3. Изучение костного мозга как первичного органа иммунной системы, с исследованием причин уменьшения количества стволовых клеток и нарушения их дифференцировки.

7.1.1.1.2. Изучение возрастных изменений периферических, или вторичных органов иммуногенеза:

7.1.1.1.2.1. лимфатические узлы;

7.1.1.1.2.2. селезенка;

7.1.1.1.2.3. система лимфоэпителиальных образований, расположенных в слизистых оболочках различных органов.

7.1.1.1.3. Изучение взаимосвязи центральных и периферических органов иммуногенеза в процессе старения.

7.1.1.1.4. Изучение возрастных изменений иммунопривилегированных органов и тканей:

7.1.1.1.4.1. ЦНС,

7.1.1.1.4.2. семенники,

7.1.1.1.4.3. глаза,

7.1.1.1.4.4. паренхима тимуса.

### 7.1.2. ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА КАК ОСНОВНОГО ФАКТОРА ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ОТ ОТ ВИРУСОВ, ПАТОГЕННЫХ ГРИБОВ, ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ БАКТЕРИЙ, ОПУХОЛЕЙ.

#### 7.1.2.1. Изучение врожденного иммунитета:

7.1.2.1.1. гранулоциты;

7.1.2.1.2. естественные киллеры (НК, НКТ).

#### 7.1.2.2. Изучение адаптивного иммунитета:

7.1.2.2.1. цитотоксические Т-лимфоциты:

7.1.2.2.1.1. α-интерферон;

7.1.2.2.1.2. β-интерферон;

7.1.2.2.1.3. γ-интерферон.

7.1.2.2.2. Т-хелперы (Th):

7.1.2.2.2.1. Th1 – продукция цитокинов:

7.1.2.2.2.1.1. γ-интерферон;

7.1.2.2.2.1.2. интерлейкин-2.

7.1.2.2.2.2. Th2 – продукция цитокинов:

7.1.2.2.2.2.1. интерлейкин-4;

7.1.2.2.2.2.2. интерлейкин-5;

7.1.2.2.2.2.3. интерлейкин-10;

7.1.2.2.2.2.4. интерлейкин-1;

7.1.2.2.2.2.5. TGF-β.

7.1.2.2.3. Т-супрессоры (CD4+CD25+ Foxp3+ T-регуляторные клетки):

7.1.2.2.3.1. макрофаги;

7.1.2.2.3.2. дендритные клетки.

#### 7.1.2.3. Изучение морфофункциональных и фенотипических особенностей эффекторов иммунитета при старении:

7.1.2.3.1. Изменение количества и соотношения иммунокомпетентных клеток:

7.1.2.3.2. Соотношение мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитов;

7.1.2.3.3. Генерация и функция нейтрофилов:

7.1.2.3.3.1. хемотаксис и продукция хемокинов;

7.1.2.3.3.2. интенсивность процессов «кислородного взрыва»;

7.1.2.3.3.3. фагоцитарная активность;

7.1.2.3.3.4. экспрессия молекул адгезии и TREM-(triggering receptor expressed on myeloid cell-1);

7.1.2.3.3.5. бактерицидная способность.

7.1.2.3.4. Нарушение функциональных свойств лимфоцитов:

7.1.2.3.4.1. дисбаланс Th1/ Th2 лимфоцитов;

7.1.2.3.4.2. спонтанная и индуцированная продукция про- и противовоспалительных цитокинов;

7.1.2.3.4.3. НК активность;

7.1.2.3.4.4. пролиферативная активность.

7.1.2.3.5. Изменение функциональной активности фагоцитов:

7.1.2.3.5.1. фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов;

7.1.2.3.5.2. процессы генерации и созревания дендритных клеток;

7.1.2.3.5.3. антигенпрезентирующая способность макрофагов и дендритных клеток (ДК);

7.1.2.3.5.4. продукция цитокинов дендритными клетками.

## 7.1 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

7.1.2.3.6. Нарушения иммунофенотипа:

7.1.2.3.6.1. Лимфоциты:

7.1.2.3.6.1.1. соотношение Т- и В-клеток;

7.1.2.3.6.1.2. соотношение CD4+/CD8+ клеток;

7.1.2.3.6.1.3. содержание НК и НКТ-клеток;

7.1.2.3.6.1.4. Т регуляторные (супрессорные) клетки (CD4+CD25+Foxp3+);

7.1.2.3.6.1.5. формирование клонов Т-хелперов;

7.1.2.3.6.1.6. снижение способности организма распознавать антигены;

7.1.2.3.6.1.7. бласттрансформация и киллерный потенциал активированных лимфоцитов.

7.1.2.3.6.2. Макрофаги и дендритные клетки:

7.1.2.3.6.2.1. экспрессия молекул антигенной презентации и костимулирующих молекул;

7.1.2.3.6.2.2. экспрессия паттерн-распознающих рецепторов;

7.1.2.3.6.2.3. экспрессия маркеров терминальной дифференцировки дендритных клеток.

7.1.2.3.6.3. Продукция цитокинов:

7.1.2.3.6.3.1. баланс Th1 /Th2 цитокинов;

7.1.2.3.6.3.2. спонтанная и индуцированная продукция цитокинов мононуклеарными лейкоцитами;

7.1.2.3.6.3.3. спектр продуцируемых цитокинов макрофагами и дендритными клетками;

7.1.2.3.6.3.4. экспрессия генов цитокинов;

7.1.2.3.6.3.5. аллельный полиморфизм генов цитокинов и генов рецепторов цитокинов: роль в старении.

7.1.2.3.6.4. Исследование баланса Th1/Th2/ Трег клеток.

7.1.2.3.6.5. Влияние Трег на экспрессию костимулирующих молекул антигенпрезентирующими клетками.

7.1.2.3.6.6. Оценка нарушений межклеточной кооперации.

7.1.2.3.6.7. Изучение морфологических особенностей лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток при старении.

### 7.1.3. ИССЛЕДОВАНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА, ИГРАЮЩЕГО ОСНОВНУЮ РОЛЬ В ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА ОТ БАКТЕРИЙ, НАХОДЯЩИХСЯ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОМ ПРОСТРАНСТВЕ И КРОВИ.

7.1.3.1. Изучение механизмов функционирования антител различных классов и подклассов при старении:

7.1.3.1.1. аффинитет антител;

7.1.3.1.2. нейтрализация антигенов;

7.1.3.1.3. опсонизация антигенов;

7.1.3.1.4. активации системы комплимента.

7.1.3.2. Изучение возможности восстановления иммунного ответа, как направление профилактики возрастных заболеваний.

7.1.3.3. Изучение механизма дисбаланса иммуноглобулинов при старении:

7.1.3.3.1. Возрастные изменения содержания IgM, при первичном гуморальном ответе.

7.1.3.3.2. Содержание IgG и IgA при инфекционном процессе.

7.1.3.3.3. Дисбаланс иммуноглобулинов – причина повышенной восприимчивости к инфекциям людей пожилого и старческого возраста.

7.1.3.3.4. Соотношение содержания В-клеток памяти и концентрации сывороточных иммуноглобулинов.

7.1.3.3.5. Авидность антител.

7.1.3.3.6. Оценка мукозального иммунитета.

7.1.3.3.7. Изменение репертуара и разнообразия секретируемых В-клетками антител.

### 7.1.4. ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ДОЛГОЛЕТИЯ

7.1.4.1. Изучение индивидуальной реактивности на распространенные инфекционные антигены и аллергены.

7.1.4.2. Изучение фенотипа человека, который определяет особенности функционирования многих органов и систем, а возможно, и в целом общеповеденческую реакцию при взаимодействии с окружающей средой.

7.1.4.3. Изучение связи комплекса гистосовместимости с чувствительностью к вирусным инфекциям, опухолям и аутоиммунным заболеваниям.

7.1.4.4. 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 С4 компонента комплемента и др.).



## 7.1 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

- 7.1.4.5.** Изучение механизмов генетического контроля иммунного ответа и его регуляции в процессе старения.
- 7.1.4.6.** Изучение роли генов комплекса гистосовместимости в регуляции иммунореактивности и их связи с патологией.
- 7.1.4.7.** Изучение связи между маркерами гистосовместимости и продолжительностью жизни.
- 7.1.4.8.** Изучение экспрессии генов провоспалительных цитокинов.

### 7.1.5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ

- 7.1.5.1.** Выявление «иммунофенотипа риска» (immune risk phenotype):
  - 7.1.5.1.1.** нарушения фенотипа и функции эффекторов врожденного и приобретенного иммунитета;
  - 7.1.5.1.2.** специфика цитокинового профиля;
  - 7.1.5.1.3.** аутоиммунные реакции;

- 7.1.5.1.4.** развитие хронической воспалительной реакции;
  - 7.1.5.1.5.** определение признаков иммуновоспалительного статуса (inflamm-aging статус).
- 7.1.5.2.** Поиск характерных иммунологических нарушений при старении:
- 7.1.5.2.1.** экспрессия маркеров и функциональная активность НК;
  - 7.1.5.2.2.** фенотипические особенности цитотоксических лимфоцитов;
  - 7.1.5.2.3.** титр аутоантител;
  - 7.1.5.2.4.** определение уровня провоспалительных цитокинов и патогенассоциированных комплексов в крови;
  - 7.1.5.2.5.** оценка транслокации бактерий и микробно-ассоциированный комплексов (лигандов Toll-like рецепторов) из кишечника.

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

### 7.2.1. ИССЛЕДОВАНИЯ РОЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

- 7.2.1.1.** Влияние на нервную систему
- 7.2.1.2.** Влияние на состояние желудочно-кишечного тракта
- 7.2.1.3.** Влияние на средечно-сосудистую систему

### 7.2.2. ИЗУЧЕНИЕ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ:

- 7.2.2.1.** аутоантитела, связывающие активные ферменты, факторы свертывания крови и избыток гормонов;
- 7.2.2.2.** персистирующая иммуновоспалительная реакция – триггерный механизм развития и/или прогрессирования ряда заболеваний:
  - 7.2.2.2.1.** атеросклероз;
  - 7.2.2.2.2.** болезнь Альцгеймера;
  - 7.2.2.2.3.** остеопороз;
  - 7.2.2.2.4.** диабет;
  - 7.2.2.2.5.** миастения гравис;

- 7.2.2.2.6.** артриты;
- 7.2.2.2.7.** саркопения (снижение мышечной массы) и кахексия;
- 7.2.2.2.8.** инфекционные заболевания.

### 7.2.3 РЕКОНСТРУКЦИЯ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА (ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ) ПРИ СТАРЕНИИ

- 7.2.3.1.** Исследования иммунокоррекции и иммунореабилитации возрастных изменений для восстановления нарушенного иммунного гомеостаза организма:
  - 7.2.3.1.1.** Иммуностимуляция – разработка методов стимулирующего воздействия на различные звенья иммунной системы.
  - 7.2.3.1.2.** Иммуносупрессия — разработка методов оказывающих угнетающее воздействие на то или другое звено иммунной системы, которое находится в состоянии гиперфункции.

## 7.2 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

- 7.2.3.1.3.** Иммуномодуляция — разработка методов нормализации иммунных функций в зависимости от исходного состояния иммунной системы.
- 7.2.3.1.4.** Медикаментозное — разработка новых геропротекторов приводящих к снижению риска возрастзависимых заболеваний и способствующих радикальному продлению жизни, и изучение механизма их действия.
- 7.2.3.1.5.** Неспецифическое — воздействие на все звенья иммунной системы, а также на другие органы и системы для облегчения работы иммунной системы.
- 7.2.3.1.6.** Специфическое — воздействие на определенные звенья иммунной системы — целенаправленная иммунокоррекция.

- 7.2.3.1.7.** Физиотерапевтическое.
  - 7.2.3.1.8.** Санаторно-курортное восстановление нарушений иммунной системы.
- 7.2.3.2.** Изучение влияния иммунокоррекции и иммунореабилитации в процессе старения на:
- 7.2.3.2.1.** Восстановление противомикробного и противоопухолевого иммунитета;
  - 7.2.3.2.2.** Снижение риска аутоиммунных заболеваний;
  - 7.2.3.2.3.** Нивелирование проявлений хронической иммуновоспалительной реакции (inflamm-aging статус)

## 7.3 ВНУТРИТИМУСНАЯ СЕЛЕКЦИЯ И СТАРЕНИЕ: РАЗРАБОТКА ТРАНСГЕННЫХ МОДЕЛЕЙ И СПОСОБОВ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

### 7.3.1. ПОЛУЧЕНИЕ ТРАНСГЕННЫХ ЖИВОТНЫХ С ЭКСПРЕССИЕЙ АУТОРЕАКТИВНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

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

### 7.3.2. ИССЛЕДОВАНИЕ УСЛОВИЙ СЕЛЕКЦИИ АУТОРЕАКТИВНЫХ Т-КЛЕТОК В ТИМУСЕ ТРАНСГЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

### 7.3.3. ИССЛЕДОВАНИЕ АУТОИММУННЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ТРАНСГЕННЫХ ЖИВОТНЫХ, НЕСУЩИХ АУТОРЕАКТИВНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ

- 7.3.3.1.** Изучение изменений поведения, памяти, кожного и волосяного покровов, развитие болезней кишечника, воспалительных реакций и др.)
- 7.3.3.2.** Изучение патоморфологии патологических процессов, динамики и механизмов развития.

### 7.3.4. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СЕЛЕКЦИИ АУТОРЕАКТИВНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ С ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИЕЙ ТИМУСА.

### 7.3.5. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПРОЦЕССЫ ВНУТРИТИМУСНОЙ СЕЛЕКЦИИ АУТОРЕАКТИВНЫХ Т-КЛЕТОК У ТРАНСГЕННЫХ ЖИВОТНЫХ.

- 7.3.5.1.** 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.
- 7.3.5.2.** Оценка возможности предотвращения и лечения аутоиммунных заболеваний у трансгенных животных введением древовидных пептидов.
- 7.3.5.3.** Определение влияния тетрамерных пептидов на продолжительность жизни и возникновение опухолей у трансгенных животных и животных дикого типа.



## ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ

---

### КЛЮЧЕВЫЕ ЗАДАЧИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ В ИЗУЧЕНИИ СТАРЕНИЯ:

- Изучение фундаментальных механизмов возрастных изменений и регуляции органов эндокринной системы
- Изучение связи возрастных нарушений продукции гормонов с проявлениями старения и развитием возрастных заболеваний
- Выявление особенностей секреции и метаболизма гормонов в зрелом возрасте
- Разработка подходов к восстановлению функций эндокринных желез
- Разработка схем заместительной гормональной терапии выявленных нарушений функционирования эндокринных желез
- Разработка подходов к негормональной коррекции нарушений, связанных с возрастным изменением функции эндокринных желез
- Поиск экзогенных факторов, нарушающих функции желез внутренней секреции, и изучение механизмов их действия
- Исследование механизмов гормонального канцерогенеза



## 8.1 ИЗУЧЕНИЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И РЕГУЛЯЦИИ ОРГАНОВ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ.

### 8.1.1. ИЗУЧЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ОРГАНОВ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ:

**8.1.1.1.** Изучение возрастных изменений гипоталамуса, как основного органа, координирующего деятельность всей эндокринной системы:

**8.1.1.1.1.** Структурные и функциональные изменения ядер гипоталамуса снижение чувствительности гипоталамуса к гомеостатическим сигналам организма (гиперадаптоз)

**8.1.1.1.1.1.** Структурные и функциональные изменения супрахиазматического ядра гипоталамуса, как главного генератора циркадных ритмов функционирования всех эндокринных желез, включая нейроэндокринные ядра гипоталамуса

**8.1.1.1.2.** Нарушение афферентных влияний ретиногипоталамической системы, гиппокампа, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера для различных эффекторных веществ, информация о которых приходит в гипоталамус (нарушение проницаемости сосудистого органа терминальной пластинки (OVLT))

**8.1.1.1.3.** Нарушение кровоснабжения гипоталамуса и областей афферентных влияний

**8.1.1.1.4.** Снижение дофаминэргического тонуса (сочетание с болезнью Паркинсона, гиперпролактинемией, шизофренией, депрессией, гиперкинетическими синдромами)

**8.1.1.2.** Изучение механизмов возрастных изменений эпифиза:

**8.1.1.2.1.** Морфологические возрастные изменения эпифиза

**8.1.1.2.2.** Регуляция секреции мелатонина и других пептидов эпифиза

**8.1.1.2.2.1.** Влияние иннервации от супрахиазматического ядра гипоталамуса

**8.1.1.2.2.2.** Влияние симпатической иннервации (симпатический верхний шейный ганглий)

**8.1.1.2.2.3.** Влияние парасимпатической иннервации (клиновидно-небный, ушной ганглий)

**8.1.1.2.2.4.** Снижение адренергической иннервации

**8.1.1.2.2.5.** Снижение чувствительности и количества адренорецепторов на клеточных мембранах пинеалоцитов или пострецепторной пе-

редачи сигнала внутри клетки.

**8.1.1.2.2.6.** Регуляторные элементы эпифиза (PIRE) и трансфакторы, связывающиеся с PIRE

**8.1.1.2.3.** Изучение видовых различий в механизмах суточного ритма продукции мелатонина и его чувствительности к факторам окружающей среды (например, к световым «загрязнителям»)

**8.1.1.3.** Изучение механизмов возрастных изменений гипофиза:

**8.1.1.3.1.** Изучение структурных и функциональных изменений аденогипофиза

**8.1.1.3.2.** Изучение структурных и функциональных изменений нейрогипофиза

**8.1.1.3.3.** Нарушение регулирующих влияний гипоталамуса

**8.1.1.3.4.** Снижение регулирующих влияний эпифиза

**8.1.1.3.5.** Роль сосудистых нарушений гипофиза

**8.1.1.3.3.** Аутоиммунное повреждение гипофиза

### 8.1.2. ИЗУЧЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОРГАНОВ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ:

**8.1.2.1.** Островковый аппарат бета-клеток поджелудочной железы:

**8.1.2.1.1.** Пролиферация

**8.1.2.1.2.** Апоптоз

**8.1.2.1.3.** Дифференцировка

**8.1.2.1.4.** Клетки предшественники

**8.1.2.1.5.** Регуляция

**8.1.2.1.6.** Механизмы аутоиммунной деструкции

**8.1.2.2.** яичники:

**8.1.2.2.1.** Особенности гормональной секреции в периоды пре-, пери- и постменопаузы

**8.1.2.2.2.** Дифференциация эффектов Э1, Э2, Э3 на ткани организма (матки, влагалища, эндометрия, мочевого пузыря, костной ткани, молочной железы, жировой ткани, гипофиза, гипоталамуса)

**8.1.2.2.3.** Генетические особенности снижения функций желез внутренней секреции (синдром преждевременного истощения яичников)

**8.1.2.3.** яички

**8.1.2.4.** щитовидная железа

**8.1.2.5.** надпочечники

**8.1.2.6.** жировая ткань

**8.1.2.7.** клетки АПУД-системы

## 8.1 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

### 8.1.3. ИЗУЧЕНИЕ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ СТАРЕНИИ:

**8.1.3.1.** Возрастная распространенность органо-специфических аутоантител

**8.1.3.2.** Влияние органо-специфических аутоантител на функции эндокринных желез

**8.1.3.3.** Выявление органо-специфических антигенов

**8.1.3.4.** Формирование комплексов антитело-гормон, снижающих биологическое действие гормонов и их метаболизм (макропролактинемия и др.)

**8.1.3.5.** Оценка цитокинового профиля и маркеров воспаления и их влияния на функции эндокринных желез

### 8.1.4. МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ФУНКЦИЙ ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ И ИХ РЕГУЛЯЦИИ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ.

### 8.1.5. ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ И ИХ ЭФФЕКТОРНЫХ ТКАНЕЙ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ.

**8.1.5.1.** Плотность клеточных рецепторов к гормонам в зависимости от возраста, уровней гормонов крови, функционального состояния органа или ткани.

**8.1.5.2.** Активность (чувствительность) рецепторов в зависимости от возраста, уровней гормонов крови, функционального состояния органа или ткани.

**8.1.5.3.** Исследование влияния полиморфизма генов рецепторов к гормонам на чувствительность и плотность рецепторов в тканях.

**8.1.5.3.** поиск маркеров косвенной оценки функциональной активности рецепторов к гормонам (применение ультрачувствительного ПСА для диагностики недостатка или избытка андрогенов у женщин, оценка действия эстрогенов у мужчин CA15-3)

### 8.1.6. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНСУЛИН/ИФР-1 И ДРУГИХ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ:

**8.1.6.1.** Изучение эндогенных лигандов, функциональной активности LXR ядерных рецепторов, и их связь с увеличением продолжительности жизни у человека (как показано на *C. elegans*, *D. melanogaster*)

**8.1.6.2.** Роль сиртуинов в развитии различных заболеваний в частности сахарного диабета, ожирения, метаболического синдрома, б. Альцгеймера

**8.1.6.3.** Роль инсулина и рецептора к инсулину, инсулинорезистентности, гормона роста, ИФР-1 и рецепторов к ним (IGF-1R, GHR), пострецепторных путей (IRS1 и IRS2 и др.)

**8.1.6.4.** Механизмы действия метформина

### 8.1.7. ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ МИТОХОНДРИЙ В МЕХАНИЗМАХ СТАРЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ:

**8.1.7.1.** Особенности митохондриальных процессов окисления у долгожителей

**8.1.7.2.** Возможности модулирования количества активных форм кислорода в митохондриях и влияние этих процессов на увеличение продолжительности жизни

**8.1.7.3.** Роль молекулярных и клеточных путей, вовлеченных в поддержание «здоровой» популяции митохондрий

**8.1.7.4.** Влияние гипокалорийной диеты на функциональную активность митохондрий

**8.1.7.5.** Изучение природы и вклад возраст-ассоциированных сигнальных путей на функции митохондрий

**8.1.7.6.** Поиск возраст-ассоциированных функций митохондрий

## 8.2 ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРОДУКЦИИ ГОРМОНОВ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ СТАРЕНИЯ И РАЗВИТИЕМ ВОЗРАСТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:

**8.2.1.** ЦНС (память, мышление, концентрация, внимание, настроение, тревога и др.)

**8.2.2.** Сердечно-сосудистая система

**8.2.3.** Желудочно-кишечная система

**8.2.4.** Костная система

**8.2.5.** Иммунная система

**8.2.6.** Почки

**8.2.7.** Репродуктивная система

**8.2.8.** Кожа

**8.2.9.** Соединительная ткань

**8.2.10.** Свободнорадикальные процессы



## 8.3 ВЫЯВЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СЕКРЕЦИИ И МЕТАБОЛИЗМА ГОРМОНОВ В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ

**8.3.1. УРОВНИ ГОРМОНОВ, ОБЛАДАЮЩИЕ «ЗАЩИТНЫМ» ДЕЙСТВИЕМ НА РАЗВИТИЕ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**8.3.2. ИЗМЕНЕНИЕ РИТМОВ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНОВ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ**

**8.3.3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРУЕМЫХ ГОРМОНОВ:**

**8.3.3.1. Полимеризация**

**8.3.3.2. Связь с белками крови**

**8.3.3.3. Образование неактивных комплексов с антителами**

**8.3.3.4. Взаимодействие с рецепторами**

**8.3.4. ПОСТСЕКРЕТОРНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ГОРМОНОВ**

## 8.4 РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ ФУНКЦИЙ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

**8.4.1. Пересадка бета-клеток (разработка протоколов выращивания бета-клеток из экстрапанкреатических тканей пациента (печени, селезенки, костного мозга, пуповинной крови) и ре-дифференцирование их в функциональные бета-клетки)**

**8.4.2. Разработка фармакологических подходов к стимуляции механизмов, повышающих массу эндогенных бета-клеток**

**8.4.3. Генная терапия эндокринных заболеваний**

**8.4.4. Разработка лекарственных препаратов, повышающих чувствительность гипоталамуса к гомеостатическим стимулам**

## 8.5 РАЗРАБОТКА СХЕМ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

**8.5.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ НОРМАЛЬНЫХ И ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ ГОРМОНОВ КРОВИ ПРИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

**8.5.2. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ:**

**8.5.2.1. Мелатонина**

**8.5.2.2. Соматотропина**

**8.5.2.3. Секретагогов гормона роста (соматолиберин, грелин и агонисты грелина)**

**8.5.2.4. Тироксина**

**8.5.2.5. Трийодтиронина**

**8.5.2.6. Глюкокортикоидов**

**8.5.2.7. Минералокортикоидов**

**8.5.2.8. Андрогенов**

**8.5.2.9. Хорионического гонадотропина**

**8.5.2.10. Менотропина**

**8.5.2.11. Эстрогенов**

**8.5.2.12. Гестагенов**

**8.5.2.13. ДГЭА и ДГЭА-сульфата**

**8.5.2.14. Инсулина**

**8.5.2.15. Амилина**

**8.5.2.16. Эритропоэтина**

**8.5.3. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА РЕГУЛЯЦИЮ СЕКРЕЦИИ ДРУГИХ ГОРМОНОВ**

**8.5.4. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

## 8.6 РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К НЕГОРМОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ВОЗРАСТНЫМ ИЗМЕНЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

**8.6.1. ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ**

**8.6.2. СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ:**

**8.6.2.1. Антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты)**

**8.6.2.2. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM)**

**8.6.2.3. Костно-анаболические препараты (аналоги паратгормона, симвастатин)**

**8.6.2. НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

**8.6.3. АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

**8.6.4. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПОЛИФАРМАКОТЕРАПИИ:**

**8.6.4.1. Изучение побочных метаболических эффектов препаратов для терапии хронических заболеваний**

**8.6.4.2. Замена метаболически неблагоприятных препаратов на более безопасные аналоги**

**8.6.4.3. Выявление лекарственных препаратов для многофункциональной монофармакотерапии (например, применение статинов для терапии гиперхолестеринемии и профилактики снижения плотности костной ткани, применение фибратов для коррекции дислипидемии у лиц, получающих иммуносупрессорную терапию стероидными препаратами (ревматоидный артрит, системные заболевания и др.)**

## 8.7 ВЫЯВЛЕНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ, НАРУШАЮЩИХ ФУНКЦИИ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ, И ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ИХ ДЕЙСТВИЯ

**8.7.1. НЕДОСТАТОК НЕКОТОРЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ПИЩИ: АВИТАМИНОЗЫ И АМИКРОЭЛЕМЕНТОЗЫ**

**8.7.1.1. Витамины группы В, РР, Д, А, Е, С, липоевая кислота, N-ацетилцистеин.**

**8.7.1.2. Цинк, селен, хром и др.**

**8.7.2. ЭНДОКРИННЫЕ ДИСРАПТОРЫ: ТИОЦИАНАТЫ, ИЗОФЛАВОНЫ, ДИСУЛЬФИДЫ, ХЛОРСОДЕРЖАЩИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, ВКЛЮЧАЯ ПЕСТИЦИДЫ И ИНСЕКТИЦИДЫ, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ В ПРОЦЕССЕ ХИ-**

**МИЧЕСКОГО СИНТЕЗА (ДДТ, АТРАЗИН, ГЕКСАХЛОРОБЕНЗИН, ХЛОРФЕНОКСИ-СОДЕРЖАЩИЕ ГЕРБИЦИДЫ; ПОЛИХЛОРИРОВАННЫЕ БИФЕНИЛЫ, ПОЛИХЛОРИРОВАННЫЕ ДИОКСИНЫ, ФУРАНЫ И ДР.)**

**8.7.3. ВЛИЯНИЕ СТРЕССОВЫХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, А ТАКЖЕ ЭКЗОГЕННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ В РАННИЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА**

## 8.8 ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ГОРМОНАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

**8.8.1. Определение видов гормонально чувствительных опухолей**

**8.8.2. Изучение наличия рецепторов к различным гормонам на опухолевых клетках и их функциональной активности, механизмов влияния на скорость роста и деление опухолевых клеток**

**8.8.3. Разработка методов раннего выявления опухолей**



## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

### Основные направления научных исследований

Эпигенетика – раздел биологии, посвященный изучению наследования в ряду клеточных поколений функциональной активности гена, не связанной с изменением последовательности нуклеотидов входящей в его состав ДНК. Раньше считалось, что эпигенетические модификации происходят только в процессе развития и именно с возникновением отличий в паттернах генетической экспрессии связан процесс клеточной дифференцировки при эмбриогенезе. Исследования последних лет показали, что геном остается пластичным и после завершения развития, эпигенетические изменения могут осуществляться на протяжении всей жизни. Однако наиболее значимые перестройки эпигенома происходят на ранних этапах онтогенеза. Эпигенетические модификации, возникающие на протяжении пре- и постнатальных этапов развития, могут фиксироваться по механизму импринтинга и обуславливать долговременные изменения структур и функций организма.

Появляется все больше данных о том, что эпигенетическую природу имеют многие болезни, которые раньше традиционно связывали исключительно с генетическими факторами. В частности, исследования последних лет показали, что эпигенетические изменения, связанные с метилированием ДНК, могут даже чаще быть причиной начала злокачественного перерождения клеток, чем структурные изменения ДНК (мутации).

Однако эпигенетические модификации могут приводить и к позитивным последствиям («эпигенетическая адаптация»). Эпигенетические процессы могут лежать в основе формирования долгоживущих фенотипов. Например, у социальных насекомых «королевы» живут в несколько десятков раз больше, чем рабочие особи, несмотря на высокую степень сходства между ними по основным био-

химическим и физиологическим показателям. При полной генетической идентичности они различаются только различием в эпигенетических паттернах, обусловленных особенностями режима питания во время развития.

Изучение эпигенетических механизмов возрастных процессов в экспериментальных и эпидемиологических исследованиях, а также применение «эпигенетических технологий» может послужить **ОСНОВОЙ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПРИНЦИПАЛЬНО НОВЫХ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ПАТОЛОГИЙ И ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА.**



## 9.1 ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВОЗРАСТНЫХ ПРОЦЕССАХ

### 9.1.1. ДЕМЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК ПРИ СТАРЕНИИ.

### 9.1.2. ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ХРОМАТИНА.

**9.1.2.1.** Модификации с возрастом гистонов хроматина (ацетилирование, фосфорилирование, метилирование, сумоилирование, убиквитинирование);

**9.1.2.2.** Роль в эпигенетической регуляции белков групп Polycomb (PcG) и Trithorax (trxG), а также их функциональных аналогов у человека;

**9.1.2.3.** Возрастная динамическая реорганизация гетерохроматиновых районов хромосом и ее роль в процессе старения;

**9.1.2.4.** Образование в клетках при старении специализированных участков факультативного гетерохроматина (Senescence-Associated Heterochromatin Foci – SAHF);

**9.1.2.5.** Изучение реорганизации хроматина при ускоренном старении (на модели прогерии Хатчинсона-Гилфорда).

### 9.1.3. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗРАСТНЫХ АСПЕКТОВ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ПОМОЩИ МИКРОРНК.

## 9.2 ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, ОБРАЗА ЖИЗНИ И МЕДИЦИНСКИХ ПРОЦЕДУР НА ЭПИГЕНОТИП ЧЕЛОВЕКА

### 9.2.1. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ.

**9.2.1.1.** Тяжелые металлы (никель, кадмий, хром, свинец, мышьяк, ртуть).

**9.2.1.2.** Биоактивные компоненты пищи:

**9.2.1.2.1.** Фитоэстрогены:

**9.2.1.2.1.1.** Куместрол;

**9.2.1.2.1.2.** Генистейн;

**9.2.1.2.1.3.** Эпигаллокатехин галлат (EGCG).

**9.2.1.2.2.** Ксенобиотики:

**9.2.1.2.2.1.** Диэтилстилбестрол;

**9.2.1.2.2.2.** Бисфенол А;

**9.2.1.2.2.3.** Винклозолин;

**9.2.1.2.2.4.** Метоксихлор;

**9.2.1.2.2.5.** 2,3,7,8-тетрахлородibenзо-парадиоксин;

**9.2.1.2.2.6.** Полихлорированные бифенилы;

**9.2.1.2.2.7.** Побочные продукты дезинфекции хлором.

**9.2.1.2.3.** Диетические компоненты, влияющие на метилирование ДНК:

**9.2.1.2.3.1.** Вещества-доноры метильных групп:

**9.2.1.2.3.1.1.** Холин;

**9.2.1.2.3.1.2.** Метионин;

**9.2.1.2.3.1.3.** Бетаин.

**9.2.1.2.3.2.** Кофакторы метаболизма метильных групп:

**9.2.1.2.3.2.1.** Витамин B9 (фолиевая кислота);

**9.2.1.2.3.2.3.** Витамин B12.

**9.2.1.2.4.** Диетические компоненты, вовлеченные в изменение структуры и функции гистонов хроматина:

**9.2.1.2.4.1.** Изотиоцианаты;

**9.2.1.2.4.2.** Аллил-сульфиды;

**9.2.1.2.4.3.** Трибутирин;

**9.2.1.2.4.4.** Ресвератрол.

**9.2.1.2.5.** Несбалансированное питание:

**9.2.1.2.5.1.** Избыточное потребление жиродержащих продуктов;

**9.2.1.2.5.2.** Избыточное потребление сахара.

**9.2.1.2.6.** Ограничение белкового рациона во время внутриутробного развития и эпигенетическое метаболическое программирование.

**9.2.1.2.6.1.** Индукция инсулин-резистентности;

**9.2.1.2.6.2.** Экспрессия инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF-2).

**9.2.1.2.7.** Эпигенетические механизмы, вовлеченные в метаболизм гомоцистеина.

## 9.2 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

**9.2.1.3.** Влияние ионизирующего и ультрафиолетового облучения в малых дозах, а также низкоинтенсивных сверхнизкочастотных электромагнитных полей на процессы, ассоциированные с эпигенетическим уровнем (геномную нестабильность, «эффект свидетеля», трансгенерационные эффекты).

**9.2.1.4.** Инфекции (бактериальные, вирусные, гельминтные).

### 9.2.2. ОБРАЗ ЖИЗНИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ:

**9.2.2.1.** Психоактивные вещества, влияющие на эпигенотип (никотин, алкоголь, опиаты, марихуана);

**9.2.2.2.** Физическая активность.

### 9.2.3. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НА ЭПИГЕНОТИП МЕДИЦИНСКИХ ПРОЦЕДУР:

**9.2.3.1.** Исследование эпигенетических изменений при диагностическом и терапевтическом облучении.

**9.2.3.2.** Изучение эпигенетических модификаций при использовании вспомогательных репродуктивных технологий:

**9.2.3.2.1.** Донорство яйцеклеток и спермы;

**9.2.3.2.2.** Экстракорпоральное оплодотворение;

**9.2.3.2.3.** Инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита;

**9.2.3.2.4.** Замораживание эмбрионов;

**9.2.3.2.5.** Преимплантационная диагностика наследственных болезней.

**9.2.4.** ЦИРКАДИАННОЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ И ЕГО РОЛЬ В ВОЗРАСТНЫХ ПРОЦЕССАХ. ДЕАЦЕТИЛАЗА ГИСТОМОВ SIRT1 КАК КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР ЦИРКАДИАННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСКРИПЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ.

**9.2.5.** ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ УСЛОВИЙ ЖИЗНИ НА ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ (НА МОДЕЛИ МОНОЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ).

## 9.3 ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

### 9.3.1. ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНОЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

**9.3.1.1.** Изучение ассоциаций между неблагоприятными условиями развития и предрасположенностью к возраст-зависимым заболеваниям.

**9.3.1.2.** Проявления метаболического синдрома:

**9.3.1.2.1.** Гиперлипидемия;

**9.3.1.2.2.** Гипертензия;

**9.3.1.2.3.** Центральное ожирение;

**9.3.1.2.4.** Инсулинорезистентность;

**9.3.1.2.5.** Диабет 2 типа.

**9.3.1.3.** Аутоиммунные заболевания.

**9.3.1.4.** Нейродегенеративные расстройства:

**9.3.1.4.1.** Болезнь Паркинсона;

**9.3.1.4.2.** Болезнь Альцгеймера;

**9.3.1.4.3.** Амиотропный латеральный склероз.

**9.3.1.5.** Депрессивные состояния.

**9.3.1.6.** Саркопения.

**9.3.1.7.** Остеопороз.

**9.3.1.8.** Атеросклероз.

**9.3.1.9.** Кардиоваскулярные заболевания.

### 9.3.2. ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ.

**9.3.2.1.** Метилирование/деметилирование ДНК;

**9.3.2.1.1.** Метилирование генов-супрессоров опухолевого роста;

**9.3.2.1.2.** Деметилирование протоонкогенов.

**9.3.2.2.** Индукция перемещения мобильных генетических элементов (транспозонов).

**9.3.2.3.** Модификационные изменения гистонов хроматина.

**9.3.2.4.** Роль в канцерогенезе ферментативного импринтинга.



## 9.3 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

- 9.3.2.5.** Исследование факторов, влияющих на процесс опухолеобразования посредством модуляции эпигенетических процессов у человека.
- 9.3.2.5.1.** Эпигенетические канцерогены:
- 9.3.2.5.1.1.** Промоторы канцерогенеза (фенобарбитал, сахарин);
- 9.3.2.5.1.2.** Цитотоксические агенты:
- 9.3.2.5.1.2.1.** Прямого действия (ацетонитрил, d-лимонен);
- 9.3.2.5.1.2.2.** Непрямого действия (В-агонисты);
- 9.3.2.5.1.3.** Гормональные агенты (эстрогены);
- 9.3.2.5.1.4.** Иммунодепрессанты (циклоспорины);
- 9.3.2.5.1.5.** Индукторы пероксисом (клофибрат).
- 9.3.2.5.2.** Онкопротективные агенты:
- 9.3.2.5.2.1.** Геништейн;
- 9.3.2.5.2.2.** Эпигаллокатехин-3-галлат;
- 9.3.2.5.2.3.** Куркумин.
- 9.3.2.5.3.** Эпигенетические эффекты сиртуинов и их роль в канцерогенезе и старении.
- 9.3.2.5.4.** Изучение эпигенетических механизмов регуляции экспрессии инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF2), вовлеченных в процесс канцерогенеза.
- 9.3.2.5.5.** Изучение роли в канцерогенезе «эффекта свидетеля» (bystander effect).

**9.3.3.** ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ ТРИГГЕРАМИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ВО ВРЕМЯ ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНОГО ЭТАПОВ РАЗВИТИЯ.

- 9.3.3.1.** Качественно или количественно неполноценное питание;

- 9.3.3.2.** Курение;
- 9.3.3.3.** Материнский стресс;
- 9.3.3.4.** Использование сухих питательных смесей вместо грудного вскармливания;
- 9.3.3.5.** Вирусные инфекции;
- 9.3.3.6.** Недостаточная инсоляция (сниженный уровень синтеза витамина D);
- 9.3.3.7.** Низкая температура воздуха.

**9.3.4.** ИЗУЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ПРИОНОВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ.

**9.3.5.** ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ МЕЖДУ ВЕСОМ ПРИ РОЖДЕНИИ И ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫМ ПАТОЛОГИЯМИ.

- 9.3.5.1.** Ассоциации между сниженным весом при рождении и:
- 9.3.5.1.1.** глюкозо-инсулиновый гомеостазом;
- 9.3.5.1.2.** повышенной концентрацией холестерина в сыворотке крови;
- 9.3.5.1.3.** гипертонзией;
- 9.3.5.1.4.** диабетом 2 типа;
- 9.3.5.1.5.** кардиоваскулярными заболеваниями.
- 9.3.5.2.** Ассоциации между повышенным весом при рождении и онкопатологией разных локализаций (рак груди, яичек, лейкемия).

**9.3.6.** ИЗУЧЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ КАК ФАКТОРА РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

## 9.4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

**9.4.1.** ИЗУЧЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА МОДЕЛЯХ НУКЛЕО-ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ ГИБРИДОВ ("NUCLEOCYTOPLASMIC HYBRIDS").

**9.4.2.** ИССЛЕДОВАНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В СИНДРОМ РОЖДЕНИЯ ПОТОМКОВ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ («LARGE OFFSPRING SYNDROME») ПРИ КЛОНИРОВАНИИ.

**9.4.3.** ИЗУЧЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ НЕОНАТАЛЬНОГО ИМПРИНТИНГА.

- 9.4.3.1.** Ферментативный импринтинг при неонатальном воздействии генетических индукторов ферментов;
- 9.4.3.2.** Гормональный импринтинг при половой дифференциации мозга и поведения;
- 9.4.3.3.** Поведенческий импринтинг как следствие проявлений материнской заботы (хэндлинг, груминг) в постнатальном онтогенезе.

**9.4.4.** ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В «ЭФФЕКТАХ ЛАНСИНГА» (LANSING EFFECTS) – ВЛИЯНИЯ ВОЗРАСТА РОДИТЕЛЕЙ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПОТОМКОВ.

- 9.4.4.1.** Экспериментальные исследования на коловратках (Rotifera);
- 9.4.4.2.** Экспериментальные исследования на *Drosophila*;
- 9.4.4.3.** Эпидемиологические исследования.

**9.4.5.** ИЗУЧЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ САМОВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК.

- 9.4.5.1.** Исследование эпигенетических механизмов возраст-зависимого снижения регенеративного потенциала стволовых клеток;
- 9.4.5.2.** Изучение эпигенетических процессов при перепрограммировании соматических клеток в стволовые;
- 9.4.5.3.** Изучение эпигенетических модификаций при регенеративных процессах;
- 9.4.5.4.** Исследование эпигенетических аспектов онкотрансформации стволовых клеток;
- 9.4.5.5.** Изучение эпигенетических модификаций при гетерохронных трансплантациях стволовых клеток (от молодых животных старым или от старых – молодым);
- 9.4.5.6.** Исследование эпигенетических процессов при трансплантации стволовых клеток с целью ювенилизации организма.

**9.4.6.** ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАЛОРИЙНОГО ОГРАНИЧЕНИЯ РАЦИОНА БЕРЕМЕННЫХ САМОК НА МЕТАБОЛИЗМ, ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ИХ ПОТОМКОВ.

**9.4.7.** ИЗУЧЕНИЕ ТРАНСГЕНЕРАЦИОННЫХ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ У КРЫС ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭНДОКРИННЫХ ДЕЗИНТЕГРАТОРОВ (ВИНКЛОЗОЛИН, МЕТОКСИХЛОЛ).

## 9.5 ИЗУЧЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НА УРОВНЕ ЦЕЛОСТНОГО ОРГАНИЗМА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ

**9.5.1. ИЗУЧЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРИ АДАПТИВНОМ ОТВЕТЕ, ГОРМЕЗИСЕ («ПАРАДОКСАЛЬНОМ СТИМУЛИРОВАНИИ») И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПРОДЛЕНИИ ЖИЗНИ.**

**9.5.2. ИЗУЧЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ «ОМОЛОЖЕНИИ СОМЫ» БЕСПОЛОГО ЧЕРВЯ PARANAIIS LITORALIS ПУТЕМ ПОВТОРЯЮЩИХСЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ.**

**9.5.3. ИЗУЧЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ КАЛОРИЙНОМ ОГРАНИЧЕНИИ РАЦИОНА.**

**9.5.4. ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ДОЛГОЖИВУЩИХ ФЕНОТИПОВ:**

**9.5.4.1.** Исследование возможности эпигенетической адаптации у насекомых (*Drosophila melanogaster*, *Musca domestica*) при использовании в раннем онтогенезе «мягких стрессов» (теплового и холодного шока, гипоксии, гипергравитации, облучения);

**9.5.4.2.** Изучение эпигенетической адаптации при изменении температуры инкубации у птиц.

**9.5.5. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛОБАЛЬНЫХ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕСТРОЕК ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ПИЩЕВЫХ РЕЖИМОВ ВО ВРЕМЯ РАЗВИТИЯ:**

**9.5.5.1.** Изучение различий в паттернах генетической экспрессии у представителей разных каст социальных насекомых (муравьи, пчелы), радикально различающихся по продолжительности жизни:

**9.5.5.2.** Экспериментальная проверка возможности использования пчелиного маточного молочка для «эпигенетического конструирования» долгоживущих фенотипов у представителей других видов:

**9.5.5.2.1.** несоциальных насекомых, в т.ч., *Drosophila melanogaster*, *Musca domestica*;

**9.5.5.2.1.** грызунов (мышей, крыс).

**9.5.6. ИЗУЧЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ЭТАПОВ ОНТОГЕНЕЗА; ПОПЫТКИ ИХ КОРРЕКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ:**

**9.5.6.1.** Исследование эпигенетических процессов при «омоложении» растений за счет их глубокой подрезки (теория циклического старения и омоложения растений Н.П. Кренке);

**9.5.6.2.** Изучение эпигенетических перестроек при продлении жизни агавы мексиканской при помощи периодического обрезания герминативных побегов;

**9.5.6.3.** Изучение эпигенетических изменений, индуцируемых у лососей паразитирующими на них жемчужницами;

**9.5.6.4.** Изучение эпигенетических аспектов феномена «ускоренного старения» людей после выхода из долгосрочного летаргического сна, а также зимней спячки («природного аналога» летаргии) в экспериментах на грызунах (сусликах, сурках, бурундуках, сонях и т.д.).

## 9.6 РАЗРАБОТКА СРЕДСТВ «ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ», НАПРАВЛЕННЫХ НА ЗАМЕДЛЕНИЕ СТАРЕНИЯ И ПРОДЛЕНИЕ ЖИЗНИ

**9.6.1.** Разработка средств целенаправленного влияния на комплексы генов, ассоциированных с продолжительностью жизни при помощи специфических агентов (например, малых интерферирующих РНК) с целью искусственного формирования долгоживущих фенотипов

**9.6.2.** Изучение возможности реактивизации гетерохроматиновых регионов хромосом старых людей при помощи пептидных биорегуляторов (в т.ч. виллона, эпیتالона, кортагена, ливагена, простамакса);

**9.6.3.** Исследование возможности «эпигенетического перепрограммирования» соматических клеток при помощи ядерных и цитоплазматических экстрактов, выделенных из плюрипотентных клеток;

**9.6.4.** Разработка средств предотвращения возраст-зависимых заболеваний (в частности, онкозаболеваний) путем воздействия на возраст-ассоциированные участки факультативного гетерохроматина (SAHF).

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

# 10

### Основные направления научных исследований

Эпидемиология возраст-зависимых заболеваний – раздел медицины, задачей которого является выяснение причин и условий возникновения и распространения болезней различной этиологии, вероятность которых увеличивается с возрастом. Предметом ее изучения является заболеваемость – совокупность случаев болезни для определенных групп населения, проживающих на определенных территориях на протяжении определенных периодов времени.

К основным возраст-зависимым заболеваниям относят нейродегенеративные, сердечно-сосудистые и иммунологические заболевания, а также проявления метаболического синдрома. В последние годы активно проводятся исследования факторов риска возраст-зависимых заболеваний. Особенно активно изучаются факторы риска, связанные с кардинальным изменением за последние несколько десятилетий образа жизни современного западного человека (вестернизация), что привело к «эпидемическому» характеру распространения в развитых странах практически всех возраст-зависимых заболеваний (инсульт, инфаркт, диабет 2 типа, ожирение, рак, иммунные патологии).

Большое внимание уделяется изучению различных «жизненных стратегий», позволяющих противостоять вестернизации, и, тем самым, снижать распространенность возрастных заболеваний, улучшать здоровье и продлевать жизнь («японская модель», «средиземноморная диета» и т.д.).

Подобные исследования перспективны не только в связи с тем, что они позволяют разработать превентивные стратегии, направленные на профилактику и предотвращение распространения возраст-зависимых заболеваний, но и тем, что в ходе их реализации, возможно, будут выявлены **НОВЫЕ ФАКТОРЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ЭТИХ БОЛЕЗНЕЙ, ЧТО ПОЗВОЛИТ ЛУЧШЕ ПРОТИВОСТОЯТЬ ИМ В БУДУЩЕМ.**

## 10.1 ПРОЯВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

### 10.1.1. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ СИНДРОМУ:

- 10.1.1.1.** Идентификация при помощи биоинформационного анализа генов-кандидатов предрасположенности к ожирению и другим проявлениям метаболического синдрома у людей разного возраста;
- 10.1.1.2.** Изучение (эпи)генетических факторов, ассоциированных с повышенной предрасположенностью к ожирению и диабету 2 типа у представителей некоторых этнических групп (индейцев Пима, австралийских аборигенов, эфиопских евреев);
- 10.1.1.3.** Сопоставление при помощи полногеномного ассоциативного исследования (genome-wide association study – GWAS) образцов ДНК у людей с избыточным весом (~ 1000 человек) и такого же количества людей с нормальным весом для сравнения их генотипов и выявления специфических генетических локусов, ассоциированных со склонностью к ожирению и сопутствующим патологиям;
- 10.1.1.4.** Определение ассоциаций между пищевыми влияниями на риск развития диабета 2 типа у пожилых людей и генетическим полиморфизмом в различных популяциях;
- 10.1.1.5.** Определение различий в режиме питания между склонными к ожирению «метаболически нормальными» и «метаболически отклоняющимися от нормы» людьми.

### 10.1.2. ИЗУЧЕНИЕ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПАТТЕРНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА:

- 10.1.2.1.** Гиподинамия;
- 10.1.2.2.** Психоэмоциональный стресс;
- 10.1.2.3.** Злоупотребление алкоголем.

### 10.1.3. ПИЩЕВЫЕ ФАКТОРЫ:

- 10.1.3.1.** Определение роли потребления кальция и витамина D на инсулинорезистентность и предрасположенность к диабету 2 типа у пожилых людей;
- 10.1.3.2.** Оценка на больших популяциях роли содержания волокнистых продуктов и жиров в рационе, а также гликемического индекса пищи на параметры, характеризующие интенсивность метаболизма и индекс массы тела людей;
- 10.1.3.3.** Разработка принципов здорового гипокалорийного режима питания, соответствующего современным диетическим рекомендациям; долгосрочное (на протяжении года и более) наблюдение за тенденциями снижения веса и утраты жира у людей с избыточным весом, находящихся на этой диете;
- 10.1.3.4.** Оценка потенциальной пользы и рисков применения калорийного ограничения рациона для замедления старения у людей; долгосрочное (2 года и более) наблюдение за людьми, потребляющими на 30% меньше калорий по сравнению с обычными энергетическими потребностями;
- 10.1.3.5.** Разработка и апробация в эпидемиологических исследованиях веб-программы для расчета оптимальных режимов питания и физической нагрузки с целью снижения веса и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей.

## 10.2 КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### 10.2.1. ИДЕНТИФИКАЦИЯ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, А ТАКЖЕ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕЖИМА ПИТАНИЯ И ОБРАЗА ЖИЗНИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

#### 10.2.1.1. Генетические факторы:

- 10.2.1.1.1.** Анализ показателей липидного гомеостаза и полиморфизма генов-кандидатов предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям у людей разного возраста;
- 10.2.1.1.2.** Идентификация при помощи биоинформационного анализа генетических маркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с уровнем липопротеинов в плазме крови, склонностью к ожирению и диабету, а также влияния на метаболические процессы специфических межгенных взаимодействий;
- 10.2.1.1.3.** Изучение влияния обусловленных мутациями специфических генов отклонений в метаболизме углеводов и гипергомоцистеинемии на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний;
- 10.2.1.1.4.** Определение ассоциаций между статусом витамина B, потреблением метионина и гомоцистеином плазмы крови с учетом генетического полиморфизма в различных популяциях.

#### 10.2.1.2. Особенности питания:

- 10.2.1.2.1.** Изучение влияния содержащихся в пище жирных кислот, холестерина, углеводов, уровня гормонов, гормональных перестроек, статуса витамина B, а также подавления синтеза холестерина в организме на метаболизм липопротеинов, профиль генетической экспрессии и воспалительные процессы, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями у людей пожилого возраста;
- 10.2.1.2.2.** Изучение роли гипергомоцистеинемии в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях;

- 10.2.1.2.3.** Выяснение роли в патогенезе атеросклероза модифицированных липопротеинов крови;
- 10.2.1.2.4.** Изучение роли оксидативного стресса в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у людей разного возраста.

#### 10.2.1.3. Образ жизни (курение, злоупотребление кофе и алкоголем, гиподинамия).

### 10.2.2. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ПОМОЩИ РАЗЛИЧНЫХ КОМПОНЕНТОВ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В ПИЩЕВОМ РАЦИОНЕ:

- 10.2.2.1.** Изучение изменения веса тела и параметров, являющихся факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериального давления, уровня глюкозы, липидов и С-реактивного белка в крови) при снижении в рационе людей с избыточным весом количества углеводов, жиров, общего количества калорий, а также гликемической нагрузки;
- 10.2.2.2.** Изучение возможности снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний при помощи диеты, обогащенной витамином E;
- 10.2.2.3.** Определение того, связано ли потребление различных классов флавоноидов со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний;
- 10.2.2.4.** Модуляция процессов атеросклероза и ангиогенеза при помощи пищевых антиоксидантов: витамина E, каротиноидов, полифенолов (катехинов);
- 10.2.2.5.** Изучение влияния витамина K на сосудистую кальцификацию;
- 10.2.2.6.** Изучение возможного протективного влияния на предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям белков, содержащихся в сое;
- 10.2.2.7.** Использование для определения эффективности использования различных диетических компонентов с целью предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний промежуточных маркеров их риска, включая биомаркеры воспаления и оксидативного стресса.



## 10.3 НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПАТОЛОГИИ

- 10.3.1.** Исследование влияния обусловленных мутациями отклонений в метаболизме углеводов и гипергомоцистеинемии на риск возникновения деменции.
- 10.3.2.** Использование эпидемиологических подходов для определения зависимости снижения когнитивных возможностей и склонность к депрессии у пожилых людей от структуры питания и потребления микроэлементов (особенно витаминов группы В, витамина D и полиненасыщенных жирных кислот);
- 10.3.3.** Изучение в рандомизированных контролируемых исследованиях связи потребления фолиевой кислоты с уровнем неметаболизированной фолиевой кислоты, циркулирующей в крови, уровнем витамина B12 и когнитивной функцией;
- 10.3.4.** Изучение влияния потребления с пищей витамина B12 и фолиевой кислоты на риск развития болезни Альцгеймера;
- 10.3.5.** Изучение роли гипергомоцистеинемии в возраст-зависимом снижении нейрональных функций и когнитивных возможностей;
- 10.3.6.** Проверка влияния на когнитивные функции пожилых людей снижения уровня гомоцистеина при помощи диеты, обогащенной витаминами B6, B12 и фолиевой кислотой.

## 10.4 ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ

- 10.4.1.** Изучение влияния потребления с пищей жирных кислот и витамина D на ассоциированные с возрастом заболевания органов зрения, включая возрастную катаракту и макулопатию;
- 10.4.2.** Проверка в эпидемиологических исследованиях возможности предотвращения либо отсрочки возрастной катаракты при помощи обогащения питания антиоксидантами и полиненасыщенными жирными кислотами;
- 10.4.3.** Изучение эффективности применения лютеина и содержащихся в чае полифенолов для профилактики возрастной макулярной дегенерации;
- 10.4.4.** Определение в эпидемиологических исследованиях оптимального уровня содержания в пище аскорбата и витамина E, позволяющих противодействовать возрастной дегенерации хрусталика и развитию катаракты.

## 10.5 ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫЕ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

- 10.5.1.** Изучение зависимости возраст-зависимого снижения минеральной плотности костей и склонности к переломам от особенностей питания;
- 10.5.2.** Определение зависимости состояния опорно-двигательного аппарата от гидратационного статуса;
- 10.5.3.** Идентификация в эпидемиологических исследованиях факторов риска сниженной абсорбции кальция в кишечнике;
- 10.5.4.** Исследование у лиц пожилого возраста влияния кальция и витамина D на костный метаболизм посредством определения в крови и моче биохимических маркеров резорбции и формирования кости;
- 10.5.5.** Определение вероятности того, что потеря костной массы и возрастание риска переломов при старении могут быть связаны с недостаточным потреблением определенных микроэлементов;
- 10.5.6.** Определение соотношения белков и нуклеиновых кислот в пище, оптимального для нормального функционирования мускуло-скелетной системы у пожилых людей;
- 10.5.7.** Изучение влияния витамина K на плотность костной ткани; определение эндогенных и экзогенных факторов, влияющих на абсорбцию и транспорт витамина K (липидный профиль, возраст, потребление витамина K с пищей) у пожилых людей;
- 10.5.8.** Изучение процесса потери костной массы вследствие понижения уровня эстрогена у постменопаузальных женщин; изучение последствий эстрогенной заместительной терапии у постменопаузальных женщин;
- 10.5.9.** Изучение пищевых, гормональных и иммунологических медиаторов развития в старческом возрасте мускульно-скелетной атрофии (саркопении).

## 10.6 ОНКОПАТОЛОГИЯ

- 10.6.1.** Изучение зависимости предрасположенности к онкозаболеваниям различной локализации от климатических и экологических факторов, особенностей рациона, образа жизни и генетической структуры различных популяций;
- 10.6.2.** Изучение в эпидемиологических исследованиях комплексной роли «одноуглеродных пищевых компонентов» в модификации метаболических и генетических путей, приводящих к канцерогенезу:
- 10.6.2.1.** метионин;
- 10.6.2.2.** холин;
- 10.6.2.3.** фолат;
- 10.6.2.4.** витамины группы B (в т.ч., B2, B6 и B12);
- 10.6.2.5.** «одноуглеродные антагонисты» (в т.ч., алкоголь).
- 10.6.3.** Определение биохимических и патофизиологических процессов, лежащих в основе влияния витамина D и кальция на процесс канцерогенеза; изучение генетических и средовых факторов, влияющих на эти эффекты.



## 10.7 ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫЕ ИММУННЫЕ ПАТОЛОГИИ

- 10.7.1.** Определение роли полиморфизма генов цитокинов на выраженность влияния потребления витамина Е на продукцию цитокинов, формирование Т-клеточного иммунитета и резистентность к инфекциям у людей разного возраста;
- 10.7.2.** Влияние избыточного веса на возраст-зависимое снижение иммунных функций и выраженность воспалительного ответа у пожилых людей;
- 10.7.3.** Рандомизированное контролируемое исследование у людей пожилого и старческого возраста иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств бета-каротина (провитамин А) и альфа-токоферола ацетата (витамин Е);
- 10.7.4.** Изучение влияния калорийно ограниченного рациона на показатели иммунного ответа у людей разного возраста.

## 10.8 ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПИЩЕВЫХ АНТИОКСИДАНТОВ НА УРОВЕНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ТЕМП СТАРЕНИЯ

- 10.8.1.** Рандомизированные контрольные исследования антиоксидантных и герпротекторных свойств катехинов и других биофлавоноидов у практически здоровых пожилых и старых людей (с использованием биомаркеров оксидативного стресса и апоптоза);
- 10.8.2.** Исследование в эпидемиологических исследованиях влияния каротиноидов (бета-каротин, альфа-каротин, лютеин, зеаксантин и ликопин) на уровень оксидативного повреждения ДНК, пероксидации липидов и профиль генетической экспрессии у людей среднего и пожилого возраста;
- 10.8.3.** Изучение у пожилых людей с избыточным весом антидиабетического эффекта антоцианинов и каротиноидов.

## 10.9 ОПРЕДЕЛЕНИЕ В РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПИТАНИЯ И ОБРАЗА ЖИЗНИ, А ТАКЖЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ, ЭКОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИМАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ДЕТЕРМИНИРУЮЩИХ ВОЗРАСТНУЮ ПАТОЛОГИЮ, ТЕМП СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВО

- 10.9.1.** Разработка методов и алгоритмов, позволяющих определять риск развития возраст-зависимых патологий при помощи биоинформационного анализа генетического полиморфизма.
- 10.9.2.** Идентификация при помощи современных генетических технологий и метода биоинформационного анализа генетических факторов, детерминирующих различную предрасположенность к возраст-зависимым хроническим заболеваниям у людей, принадлежащих к различным этническим группам.
- 10.9.3.** Изучение с помощью эпидемиологических методов влияния на предрасположенность к возрастным заболеваниям ассоциированных с долголетием режимов питания и образа жизни:
- 10.9.3.1.** «Вестернизированный» (Western-type) режим;
- 10.9.3.2.** «Японский режим»;
- 10.9.3.3.** «Средиземноморская диета»;
- 10.9.4.** Эпидемиологические исследования феномена долгожительства:
- 10.9.4.1.** Популяционные исследования в «очагах долгожительства» (Абхазия, Анды, Алтай, Якутия, Япония (Окинава), Сардиния);
- 10.9.4.2.** Определение генетических маркеров долгожительства; близнецовые исследования;
- 10.9.4.3.** Исследование родословных долгожителей (генеалогический метод);
- 10.9.4.4.** Изучение психофизиологических характеристик и образа жизни долгожителей (в сопоставлении с «недолгожителями»).

## МИКРОЭКОЛОГИЯ И СТАРЕНИЕ

Разнообразная микробная флора сопровождает человека от рождения до смерти. Она включает более 500 видов микроорганизмов. Микрофлора участвует в регуляции газового состава, в морфогенезе тканей, водно-солевом, энергетическом, белковом, жировом обменах, обеспечении кишечно-печеночной циркуляции органических и неорганических соединений, холестерина обмене и кишечно-печеночной рециркуляции гормонов и соединений, а также детоксикации эндо- и экзогенных субстанций. Такой **ШИРОКИЙ СПЕКТР ФУНКЦИЙ ПОЗВОЛЯЕТ РАССМАТРИВАТЬ МИКРОФЛОРУ ЧЕЛОВЕКА В КАЧЕСТВЕ ОДНОГО ИЗ ВАЖНЕЙШИХ ФАКТОРОВ ГОМЕОСТАЗА.** Нормальная микрофлора человека – это филогенетически сложившаяся система множества микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп в организме человека. Важнейшей задачей микроэкологии является изучение нарушения состава и количественного соотношения в микробиоценозе, получивший термин «микроэкологический дисбаланс».

С возрастом претерпевает изменения и динамическое равновесие экологической системы, включающей как организм человека, так и колонизирующие его органы и ткани разнообразные микроорганизмы. В процессе всей своей жизни организм человека существует как надорганизм, состоящий из доминирующего многоклеточного (макро-) организма и специфической бактериальной поликультуры, поэтому закономерно, что любые изменения одной из подсистем этой системы будут находить свое отражение со стороны другой. Так как при появлении возрастной патологии усиливается эффект антибиотикотерапии, химиотерапии, инфекций, иммуногенных воздействий, а это может привести к переходу к конфликтным отношениям между микрофлорой и макроорганизмом. Этот микроэкологический дисбаланс со временем проявляется местными симптомами, а затем и общими нарушениями, которые отчетливо проявляются в процессе старения и отягощают течение различных заболеваний человека.

## 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.



## ВЗАИМОСВЯЗЬ СТАРЕНИЯ И РЕПРОДУКЦИИ

### Некоторые направления научных исследований

Эволюционные теории старения (теория антагонистической плейотропии и отработанной сомы) и экспериментальные работы свидетельствуют в пользу антагонистических взаимоотношений продолжительности жизни и интенсивности размножения. Еще одним из аспектов проблемы являются половые различия длительности жизни, которые известны у всех изученных видов живых существ, имеющих пол. Как правило, самцы живут меньше, чем самки. В чем причина различий? Пол предопределен генетически, а значит половые различия по продолжительности жизни не случайны и зависят от функции определенных генов. В современной медицине давно идет речь об индивидуализации подхода. «Панацеи» не существует, как и универсального рецепта для всех. Поэтому, вероятнее всего, что подходы к долголетию могут сильно различаться для мужчин и женщин. В связи с этим следует выяснить:

- КАКОВЫ МЕХАНИЗМЫ АНТАГОНИСТИЧЕСКИХ ВЗАИМОТНОШЕНИЙ РЕПРОДУКЦИИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ
- КАКОВЫ ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ НА ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ДОЛГОЛЕТИЮ?

- КАКИЕ ГЕНЫ ДОЛГОЛЕТИЯ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН РАЗЛИЧАЮТСЯ И КАК ИХ РЕГУЛИРОВАТЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА?
- КАКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ СНИЖАЮТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ МУЖЧИН ПО СРАВНЕНИЮ С ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ ЖЕНЩИН?

# 12

## 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 aberrаций 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 ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ 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).
  - 12.4.2.6. Метаболические особенности у женщин в пре- и постменопаузальном периоде;
  - 12.4.2.7. Мужское старение.

## 12.5 ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРИЧИН СНИЖЕНИЯ И ОКОНЧАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

- 12.5.1. Изучение связи метаболизма глюкозы и жирных кислот с метаболизмом холестерина:
  - 12.5.1.1. Стеатоз печени и атеросклероз;
  - 12.5.1.2. Холестерозы желчного пузыря;
  - 12.5.1.3. Инсулинорезистентность и атеросклероз;
  - 12.5.1.4. Гендерные особенности метаболизма холестерина;
- 12.5.2. Изучение роли половых гормонов в регуляции метаболизма энергетических субстратов:
  - 12.5.2.1. Эстрогены и жировая ткань;
  - 12.5.2.2. Андрогены и мышечная ткань.
- 12.5.1.5. Метаболизм липидов и синтез половых гормонов.

## ВЛИЯНИЕ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ

# 13

### Некоторые направления научных исследований

Организм постоянно подвергается воздействию внешних факторов и стрессов. К экологическим факторам относят температуру, влажность, световой режим, наличие или отсутствие радиации и химических мутагенов, количество кислорода в воздухе, количество и качество питьевой воды и пищи, инфекции и многое другое. Как различные экологические факторы влияют на скорость нашего старения? Какие гены обуславливают стрессоустойчивость организма? Ближайшими перспективами данного направления исследований являются:

- ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЙ СРЕДЫ (ТЕМПЕРАТУРЫ, ОСВЕЩЕНИЯ, ПИЩИ, ИНФЕКЦИЙ, ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ, УФ) НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И СКОРОСТЬ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА;
- ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНЫХ ПУТЕЙ ПОВЫШЕНИЯ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА;
- ПОИСК ОПТИМАЛЬНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ДЛЯ ЗДОРОВОГО ДОЛГОЛЕТИЯ;
- ФОРМИРОВАНИЕ НАУЧНОЙ БАЗЫ ДЛЯ «ГОРМЕТИЧЕСКОЙ» МОДЕЛИ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ УМЕРЕННОГО СТРЕССА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ;
- ПЕРЕХОД ОТ МЕХАНИСТИЧЕСКОЙ КОНЦЕПЦИИ ИНТЕНСИВНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ К ГЕНОРЕГУЛЯТОРНОЙ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ДЕЙСТВИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ.

## 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** Пищевые ресурсы («монопитание»):
- 13.3.1.1.** Морепродукты и рыба (полиненасыщенные жирные кислоты);
- 13.3.1.2.** Красное вино (полифенолы);
- 13.3.1.3.** Оливковое масло (олеиновая кислота);
- 13.3.1.4.** Крестоцветные (антиоксиданты);
- 13.3.1.5.** Яблоки (пектин).

- 13.3.2.** Ограничение калорийности питания:
- 13.3.2.1.** Вегетарианство;
- 13.3.2.2.** Полное безжировое питание;
- 13.3.2.3.** Отказ от насыщенных жиров;
- 13.3.2.4.** Медленно усваиваемые углеводы.

## 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 ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

- 13.7.1.** Бедность;
- 13.7.2.** Условия проживания;

- 13.7.3.** Условия труда;
- 13.7.4.** Социальные стрессы.

## 13.8 АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ВЛИЯНИЯ ГИПЕРГРАВИТАЦИИ В КАЧЕСТВЕ ИНДУКТОРА ЭФФЕКТОВ ДЛЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

## ПОИСК И СОЗДАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

---

### Основные направления научных исследований

Для лечения возрастзависимых заболеваний используются препараты-геропротекторы. К ним относятся лекарственные средства различных групп, с помощью которых можно компенсировать изменения обменных процессов (нарушение энергопродукции, гипоксия, окислительный стресс), замедлить процесс старения или облегчить его протекание. Препараты, относящиеся к геропротекторам:

1. ДОЛЖНЫ ОБЛАДАТЬ НИЗКОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ
2. ДОЛЖНЫ ОБЛАДАТЬ БОЛЬШОЙ ШИРОТОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВ ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, УЛУЧШАТЬ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ.
3. ДОЛЖНЫ УВЕЛИЧИВАТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ.
4. НЕ ДОЛЖНЫ ВЫЗЫВАТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ.

В конечном итоге разработка геропротекторов должна привести к отработке методики подбора комбинаций препаратов (с учетом генетических особенностей индивида, возраста, состояния здоровья, образа жизни и т.д.), которые максимально ингибировали бы физиологические проявления старения.

14

## 14.1 ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

- 14.1.1.** Поставить задачу разработки мультикритериальной классификации геропротекторов.
- 14.1.2.** Разработать методические подходы и методологические основы поиска и испытания геропротекторов.
- 14.1.3.** Установить корректные патоморфологические критерии определения причин смерти у лабораторных животных (например, приматов).
- 14.1.4.** 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.
- 14.1.5.** Составить список-схему необходимых интегральных показателей и модельных систем для скрининга геропротекторов.
- 14.1.6.** 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.
- 14.1.7.** Исследовать, существует ли значение физиологическая необходимость в сохранении составившихся клеток в тканях.
- 14.1.8.** Исследовать возможность модуляции секреции цитокинов состарившимися клетками.
- 14.1.9.** Создать препарат, ингибирующий синтез проопухолевых цитокинов состарившимися клетками или стимулирующий удаление из тканей таких клеток.
- 14.1.10.** Исследовать возможность активации ДНК-репаративной системы как фактора геропротекции.
- 14.1.11.** Исследовать возможность активации индуцибельных эндогенных антиоксидантных систем (в частности, внутримитохондриальных) как фактора геропротекции.
- 14.1.12.** Исследовать возможность активации стресс-факторов, таких как шапероны и белки теплового шока, как фактора геропротекции.
- 14.1.13.** Исследовать возможность модуляции сиртуиновой цепи как фактора геропротекции.
- 14.1.14.** Исследовать влияние различных геропротекторов на биомаркеры старения.
- 14.1.15.** 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.
- 14.1.16.** Исследовать возможность использования химических шаперонов (глицерин и другие многоатомные спирты, трегалоза и другие сахара, некоторые аминокислоты, алкилированные оксипензолы и др.) как для стабилизации белков, так и для ингибирования их ферментативной активности.

## 14.2 ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ МЕЛАТОНИНА

- 14.2.1.** Продолжать исследование влияния мелатонина на трансформацию клеток, экспрессию онкогенов, процессы апоптоза и клеточного старения.
- 14.2.2.** Изучить регулирующее влияние мелатонина на обмен медиаторов и пептидов в ЦНС.
- 14.2.3.** Изучить влияние мелатонина на секрецию гормонов (прежде всего APUD-системой).
- 14.2.4.** Исследовать влияние мелатонина на экспрессию теломеразы и длину теломер.
- 14.2.5.** Исследовать действие на продукцию свободных радикалов в митохондриях и их дальнейшую судьбу в клетке.
- 14.2.6.** Исследовать роль в организме экстраэпифизарного мелатонина.

## 14.3 ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПЕПТИДОВ

- 14.3.1.** Продолжение анализа выделенных разными способами фракций пептидных экстрактов тимуса и эпифиза, исследование их на геропротективную активность.
- 14.3.2.** Исследования геропротекторных свойств эпиталона и эпиталамина:
- 14.3.2.1.** Продолжить исследования влияния эпиталона и эпиталамина на механизмы экспрессии генов.
- 14.3.2.2.** Расшифровать конкретный молекулярный механизм действия эпиталона и эпиталамина на гены-мишени, установить посредники этих процессов с целью синтеза более эффективных аналогов этих пептидов.
- 14.3.2.3.** Исследовать влияние пептидов эпифиза на функциональные характеристики APUD-системы (системы одиночных гормонпродуцирующих клеток) как возможной мишени действия препаратов эпиталона и эпиталамина.
- 14.3.2.4.** Изучить влияния эпиталона и эпиталамина на обмен адренергических медиаторов в центральной нервной системе и чувствительность эпифиза к норадренергической стимуляции.
- 14.3.3.** Исследования геропротекторных свойств вилона, тималина и тимогена.
- 14.3.3.1.** Продолжить исследования влияния вилона, тималина и тимогена на механизмы экспрессии генов.
- 14.3.3.2.** Расшифровать конкретный молекулярный механизм действия вилона, тимогена и тималина на гены-мишени, установить посредники этих процессов с целью синтеза более эффективных аналогов этих пептидов.
- 14.3.4.** Исследование механизма действия дельтарана:
- 14.3.4.1.** Исследовать влияние дельтарана на окислительные процессы в организме.
- 14.3.4.2.** Изучить влияние дельтарана на разнообразные механизмы канцерогенеза, включая экспрессию онкогенов, возраст-зависимое накопление сенесцентных клеток и способность их к секреции проопухолевых гуморальных факторов.
- 14.3.5.** Изучение роли индукции синтеза антиоксидантных ферментов и мелатонина в геропротекторных эффектах пептидных препаратов эпифиза.
- 14.3.6.** Проведение экспериментальных и клинических исследований известных и вновь синтезированных пептидных препаратов на моделях старческих болезней человека (диабет, атеросклероз, гипертония и прочие) у лабораторных животных.

## 14.4 ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ГОРМОНА РОСТА

- 14.4.1.** Выяснить возможности влияния на старение путем воздействия на рецепторы IGF-1.
- 14.4.2.** Разработать антагонист рецептора IGF-1.



## 14.5 ПОЛНОЦЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ, ВКЛЮЧАЯ АНАЛИЗ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ, СЛЕДУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ:

- 14.5.1. Тироксин;
- 14.5.2. Блокаторы перекрестных сшивок (ЭДТА, бета-аминопропионитрил, карнозин и L-ацетилкарнозин, ALT711 (альгембриум – разрушитель перекрестных сшивок));
- 14.5.3. Адаптогены (экстракт корня женшеня, элеутерококка, гинго билоба);
- 14.5.4. Фулерены и их производные как антиоксиданты;
- 14.5.5. Формы витамина E (токоферолы и токотриенолы);
- 14.5.6. Каротиноиды ( $\beta$ -каротин, ликопен, лютеин, астаксантин, зеаксантин и др.);
- 14.5.7. Производные янтарной кислоты (мексидол);
- 14.5.8. Флавоноиды, антоцианы и др. полифенолы, (куркумин, ресвератрол и родственные соединения (птеростилбен), кверцетин и дигидрокверцетин, катехины и др.)

## 14.6 ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ НЕЙРОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

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

## 14.7 ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ АНТИОКСИДАНТОВ

- 14.7.1. Исследовать влияние на канцерогенез, вызванный различными агентами, исследование синергизма и антагонизма с другими препаратами этой группы и геропротекторами иного механизма действия.
- 14.7.2. Исследовать в сравнительном аспекте действие антиоксидантов *in vivo* и *in vitro* на механизмы апоптоза и клеточного старения.
- 14.7.3. Исследовать в сравнительном аспекте действие антиоксидантов *in vivo* и *in vitro* на процессы дифференцировки клеток и продукцию ими цитокинов.
- 14.7.4. Исследовать в сравнительном аспекте действие антиоксидантов *in vivo* и *in vitro* на синтез собственных антиоксидантных ферментов.
- 14.7.5. 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.
- 14.7.6. Выяснить влияния антиоксидантов на гормональную регуляцию, особенно на функциональную активность эпифиза и гипоталамо-гипофизарной системы.
- 14.7.7. 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.
- 14.7.8. 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).
- 14.7.9. Исследовать в сравнительном аспекте влияние антиоксидантов на экспрессию генов, выявление генных паттернов, наиболее важных для проявления их геропротекторных эффектов.
- 14.7.10. Изучить возможность стимулирования собственной антиоксидантной системы организма.

## 14.8 ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ БИГУАНИДОВ

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



## 14.9 ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ МИМЕТИКОВ КАЛОРИЧЕСКОГО ОГРАНИЧЕНИЯ (CALORIC RESTRICTION)

- 14.9.1.** Выяснить конкретный механизм геропротекторного действия ограничения питания.
- 14.9.2.** Верифицировать роль ограничения метионина в эффектах ограничения питания.
- 14.9.3.** Поиск и исследования миметиков ограничения калорий.

## 14.10 РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СИГНАЛИНГ p66shc

- 14.10.1.** Синтезировать ингибитор сигналинга p66shc, воспроизводящий эффекты нокаута.
- 14.10.2.** Провести исследование геропротекторных свойств и побочных эффектов такого ингибитора.

## 14.11 ПОИСК БЕЗОПАСНОГО АКТИВАТОРА УДЛИНЕНИЯ ТЕЛОМЕР

- 14.11.1.** Поиск эффективных активаторов удлинения теломер.
- 14.11.2.** Изучение онкогенных свойств активаторов экспрессии теломеразы.
- 14.11.3.** Поиск путей удлинения теломер без активации экспрессии теломеразы (или в комбинации с последующим ингибированием её экспрессии).
- 14.11.4.** Изучение влияния активаторов удлинения теломер на продолжительность жизни, физиологические показатели и патоморфологию животных.

## 14.12 ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО РАЗРАБОТКЕ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

- 14.12.1.** Создание препаратов для замедления накопления липофусцина.
- 14.12.2.** Создание препаратов для растворения липофусцина.
- 14.12.3.** Исследование возможностей ревитализации хроматина с помощью лекарств, например, гистоновых деацетилаз.
- 14.12.4.** Создание терапии сращивания поврежденных сплайсом.
- 14.12.5.** Создание препаратов и методов активации оборота белков.
- 14.12.6.** Создание препаратов, усиливающих деление митохондрий.
- 14.12.7.** Разработка терапии для усиления лизосомальных ферментов.
- 14.12.8.** Создание препаратов и методик для увеличения экспрессии полезных генов (например, Lamp2a, Lon, белков протеасом, ген Klotho.)
- 14.12.9.** Изучение особенностей гликирования белков и усвояемости глюкозы. Создание препаратов, понижающих уровень глюкозы.
- 14.12.10.** Создание препаратов, замедляющих гликирование.
- 14.12.11.** Разработка новых лекарственных средств для предотвращения размножения клонов мутантной ДНК митохондрий.
- 14.12.12.** Разработка лекарственных средств на основе хелаторов металлов для предотвращения взаимодействия бета-амиоида с медью и цинком.
- 14.12.13.** Создание препаратов-разрушителей перекрестных сшивок.
- 14.12.14.** Создание препаратов для стимуляции фибробластов и МСК.
- 14.12.15.** Создание препаратов, избирательно удаляющих Т-клетки.
- 14.12.16.** Разработка методов ингибирования инволюции тимуса и восстановления нейроэндокринной и иммунной систем.



## 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. В частности, удобным объектом для изучения эффективности геропротекторов могут быть люди с признаками ускоренного старения.

Эффективность препаратов может быть оценена 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.

# 15

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

### 15.1.1. 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?

### 15.1.2. 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.

### 15.1.3. РАЗРАБОТКА УНИФИЦИРОВАННЫХ ПРОТОКОЛОВ ИСПЫТАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬ-

НЫХ 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 теломера,
- патоморфологические исследования,
- параметры продолжительности жизни,
- статистические методы обработки полученных данных.

## 15.2 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. Мелатонин
2. Метформин
3. SkQ-1
4. Дельтаран
5. Ресвератрол
6. Лигнаны
7. Куркумин
8. Кверцетин
9. Силамарин
10. Рапамицин
11. Янтарная кислота
12. Препараты, замедляющие гликирование
13. Депренил
14. Энтеросорбенты
15. Олигопептиды
16. Карнозин
17. Фитоэксдистериоды
18. Пептидные препараты эпифиза (эпиталамин и эпиталон)
19. Разработка рациональных схем комбинации геропротекторов

## 15.3 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.

## 15.4 РАЗРАБОТКА ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

## 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 (ГЕНА), 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.

## 16.1 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

**16.1.1.** Количественная оценка коэффициента корреляции между возрастом животных и потенциальными биомаркерами старения, в результате которой необходимо выбрать модельных животных (предлагается использовать млекопитающих, желательнее, с полностью отсеквенированным геномом).

**16.1.2.** 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.

**16.1.3.** Изучение потенциальных биомаркеров старения:

**16.1.3.1.** длина теломер и активность теломеразы;

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

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

**16.1.3.4.** мутации в геномной ДНК;

**16.1.3.5.** метилирование ДНК, изменяющие активность промоторов;

**16.1.3.6.** уровень репарации ДНК;

**16.1.3.7.** профиль экспрессии генов;

**16.1.3.8.** фосфорилирование гистонов;

**16.1.3.9.** активность ряда ферментов (бета-галактозидаза, ферменты гликолиза, электронно-транспортной цепи митохондрий и мн. др.);

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

**16.1.3.11.** цитокины воспаления (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и гормоны (гормон роста, тиреотропный гормон, инсулинподобный фактор роста 1), а также чувствительность к ним тканей;

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

**16.1.3.13.** гистологические изменения;

**16.1.3.14.** физиологические и психологические функции.

## 16.2 КОМПЛЕКС ИССЛЕДОВАНИЙ С ВЫБРАННЫМИ МОДЕЛЬНЫМИ ЖИВОТНЫМИ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫМИ БИОМАРКЕРАМИ СТАРЕНИЯ

**16.2.1.** 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 воз-

растных 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.

## 16.3 ПОЛНОМАСШТАБНЫЙ КОМПЛЕКС ИССЛЕДОВАНИЙ НА ВЫБРАННЫХ ПАЦИЕНТАХ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ В ТЕЧЕНИЕ ВСЕЙ ЖИЗНИ

**16.3.1.** Привлечение к исследованию большого количества (десятки тысяч) здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 80 лет. Желательно, чтобы в исследовании участвовали однояйцевые близнецы, в том числе из семей, в которых достаточно часто встречаются долгожители.

**16.3.2.** Сбор предварительной информации по комплексному состоянию здоровья каждого пациента:

**16.3.2.1.** поведенческие, психологические, физиологические, биохимические и генетические тесты;

**16.3.2.2.** аспекты жизни индивидуума, включая не только сугубо генетические и медицинские данные, но и социодемографические характеристики.

**16.3.2.3.** полный сиквенс генома каждого испытуемого, или, по крайней мере, анализ полиморфизма единичных нуклеотидных замен (SNP).

**16.3.3.** 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.

**16.3.4.** Проведение повторных комплексов исследований на протяжении всей жизни испытуемых с интервалом 3-5 лет.

**16.3.5.** В случае смерти пациента точное установление ее причин и в дальнейшем – их классификация.

**16.3.6.** Анализ результатов исследования с помощью многомерной логистической регрессии.

## 16.4 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЕЙШИХ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИХ РАЗРАБОТОК В ОБЛАСТИ ГЕНОМИКИ И ПРОТЕОМИКИ С ЦЕЛЮ ИДЕНТИФИКАЦИИ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ

**16.4.1.** Поиск биомаркеров старения среди молекул РНК (мРНК, малых некодирующих РНК) с помощью высокопроизводительных микрочипов.

**16.4.2.** Поиск белковых биомаркеров старения с развитием соответствующих методов протеомного анализа

## 16.5 СОПУТСТВУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПОИСКУ БИОМАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ

**16.5.1.** Фундаментальные работы в области исследования феномена старения на клеточном и организменном уровнях, в т.ч.

**16.5.1.1.** Исследование состояния антиоксидантной защиты тканей и клеток

**16.5.1.1.1.** Оценка интегрального антиоксидантного потенциала

**16.5.1.1.2.** Характеристика устойчивости биологических структур к индуцированному окислению

**16.5.1.1.3.** Разработка методов количественной оценки окислительного и карбонильного стресса в тканях (экспресс-методы измерения белковых карбонильных, малонового диальдегида, метилглиокса-

ля, гомоцистеина и др. метаболитов)

**16.5.2.** Усовершенствование методов исследования:

**16.5.2.1.** Реализация концепции «лаборатории на чипе», позволяющей проводить многочисленные молекулярные и биохимические исследования образцов тканей и клеток;

**16.5.2.2.** Разработка методик, позволяющих неинвазивным способом, *in vivo*, оценивать клеточный состав и функциональное состояние клеток в ткани;

**16.5.2.3.** Разработка математического аппарата для анализа результатов по поиску биомаркеров старения.



## 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 долголетии.

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.

Одной из целей развития математического и компьютерного моделирования старения и возрастных болезней является разработка инструмента изучения старения и возраст зависимых изменений у людей, который был бы удобным дополнением моделей старения и заболеваний на лабораторных животных, также как и для других, связанных со старением, экспериментов, как *in vivo*, так и *in vitro*. Это также означает, что многие из экспериментальных биологических исследований, перечисленных в этой программе, потенциально могут быть проведены *in silico* (с помощью компьютерной симуляции). Для того, чтобы такой инструмент и такие эксперименты стали возможными, необходимы совместные усилия членов междисциплинарных групп исследователей. Создание таких групп – важный организационный этап, который внесет значительный вклад в ускорение прогресса в данной области.

Очевидно, что для всестороннего изучения процессов старения с помощью методов математического моделирования **НЕОБХОДИМА ЦЕЛЕВАЯ ШИРОКОМАСШТАБНАЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ПРОГРАММА.**

## 17.1 МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ

### 17.1.1. АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ РЕГУЛИРОВАНИЯ И УПРАВЛЕНИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ КАК ОСНОВА ИЗУЧЕНИЯ ФЕНОМЕНА СТАРЕНИЯ:

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

### 17.1.2. МОДЕЛИРОВАНИЕ НОРМАЛЬНОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ:

- 17.1.2.1. Моделирование модулирующих процессов «аллостатической нагрузки» на развитие старения и продолжительность жизни;
- 17.1.2.2. Моделирование изменения свойств и накопления окисленных белков с возрастом. Влияние на состояние организма человека;
- 17.1.2.3. Моделирование старения «здорового» организма;
- 17.1.2.4. Моделирование «возрастной» заболеваемости:
  - 17.1.2.4.1. Роль возрастных и хронических заболеваний в сокращении продолжительности жизни по сравнению с предсказываемой
- 17.1.2.5. Моделирование прогерии;
- 17.1.2.6. Моделирование болезни Альцгеймера.
- 17.1.2.7. Моделирование старения в связи с развитием хронических заболеваний.

### 17.1.3. СТАРЕНИЕ И ОПТИМАЛЬНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ:

- 17.1.3.1. Математическое моделирование эволюционно оптимальных стратегий развития, репродукции и выживания;
- 17.1.3.2. Моделирование индивидуальных паттернов реализации оптимальных эволюционных стратегий (яйценосение у плодовых мушек);
- 17.1.3.3. Моделирование возникновения долгоживущих

особей как результат индивидуальных особенностей распределения ресурсов;

- 17.1.3.4. Моделирование индивидуальных и популяционных механизмов репродуктивного и пострепродуктивного поведения с точки зрения оптимальности продолжительности жизни.

### 17.1.4. МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА НА ЕГО ОКРУЖЕНИЕ И РОЛЬ ЭТИХ РЕАКЦИЙ В СТАРЕНИИ:

- 17.1.4.1. Моделирование криогенных воздействий на клетку;
- 17.1.4.2. Моделирование криогенных воздействий на целостный организм;
- 17.1.4.3. Моделирование физиологических адаптаций и старения;
- 17.1.4.4. Моделирование результатов слабых воздействий на живые организмы;
- 17.1.4.5. Моделирование изменения адаптационных свойств организма с возрастом;
- 17.1.4.6. Сравнительный анализ характеристик старения в изменяющихся условиях.

### 17.1.5. ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ:

- 17.1.5.1. Математическое обоснование предопределённости старения как оптимальной стратегии эволюции;
- 17.1.5.2. Математическое моделирование процессов искусственного отбора, направленного на увеличение продолжительности жизни:
  - 17.1.5.2.1. Оценка оптимальности процессов естественного отбора;
  - 17.1.5.2.2. Проверка гипотезы оптимальности при искусственном отборе.
- 17.1.5.3. Взаимосвязь эволюции и сознания человека (сознание как продукт эволюции, сознание как механизм эволюции).

### 17.1.6. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА:

- 17.1.6.1. Моделирование процессов старения нервной системы;
- 17.1.6.2. Моделирование процессов старения головного мозга;
- 17.1.6.3. Моделирование старения регуляторных систем организма;
- 17.1.6.4. Возрастное старение в моделях энергетики организма;

## 17.1 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

- 17.1.6.5. Моделирование процессов деления и роста клеток и морфогенеза;
- 17.1.6.6. Моделирование субклеточных транспортных процессов (проникновение белков через мембрану, облегченный транспорт, активный транспорт);
- 17.1.6.7. Моделирование роли клеточных процессов в старении;
- 17.1.6.8. Модель виртуальной стареющей ткани;
- 17.1.6.9. Моделирование систем контроля онтогенеза;
- 17.1.6.10. Математическая модель старения костного мозга и кроветворной системы;

- 17.1.6.11. Математическая модель старения сердца и сосудистой системы;
- 17.1.6.12. Математическая модель старения репродуктивной системы организма;
- 17.1.6.13. Математическая модель старения гормональной системы;
- 17.1.6.14. Виртуальная модель стареющего организма:
  - 17.1.6.14.1. Создание модели нематоды *C.elegans*;
  - 17.1.6.14.2. Создание модели организма плодовой мушки дрозофилы;
  - 17.1.6.14.3. Создание модели организма человека.

## 17.2 МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ В РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ОРГАНИЗМА

### 17.2.1. РАЗРАБОТКА КОНЦЕПЦИИ СТАРЕНИЯ КАК СНИЖЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ ЕСТЕСТВЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ (А.М. УГОЛЕВ, 1989; В.Н. НОВОСЕЛЬЦЕВ, 1992):

- 17.2.1.1. Разработка структурных моделей совокупности естественных технологий;
- 17.2.1.2. Определение оптимальной размерности системы естественных технологий для моделирования старения;
- 17.2.1.3. Разработка интегрирующей модели гомеостаза;
- 17.2.1.4. Разработка концепции естественной смерти от старости в модели естественной технологии;
- 17.2.1.5. Разработка модели клеточных процессов в рамках системы естественных технологий.

### 17.2.2. МОДЕЛИРОВАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА КАК СУЩЕСТВЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ СИСТЕМЫ ЕСТЕСТВЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ:

- 17.2.2.1. Желудочно-кишечный тракт;
- 17.2.2.2. Лёгочная система;
- 17.2.2.3. Почки;
- 17.2.2.4. Печень;
- 17.2.2.5. Костный мозг (кроветворная система);
- 17.2.2.6. Кровообращение;
- 17.2.2.7. Иммунная система;

- 17.2.2.8. Центральная и периферическая нервная системы;
- 17.2.2.9. Терморегуляция;
- 17.2.2.10. Гормональные системы.

### 17.2.3. МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНТЕГРИРУЮЩИХ СВЯЗЕЙ В СИСТЕМЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ОРГАНИЗМА:

- 17.2.3.1. Моделирование блока гомеостаза как центрального элемента, объединяющего процессы естественных технологий;
- 17.2.3.2. Моделирование междисциплинарных интерфейсов старение/гомеостаз и гомеостаз/старение;
- 17.2.3.3. Моделирование гомеостаза.

### 17.2.4. СЦЕНАРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ В РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ОРГАНИЗМА:

- 17.2.4.1. Проверка результатов моделирования по данным о старении и продолжительности жизни человека (Тула, Екатеринбург, Москва);
- 17.2.4.2. Построение прогноза продолжительности жизни для различных сценариев изменения экологической обстановки в России;
- 17.2.4.3. Построение прогноза продолжительности жизни в различных регионах России.



## 17.3 МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

**17.3.1. РАЗРАБОТКА ОБЩИХ КОНЦЕПЦИЙ МОДЕЛИРОВАНИЯ И МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА:**

**17.3.1.1. Животные:**

- 17.3.1.1.1.** Разработка математических моделей для предсказания продолжительности жизни дрозофилы;
- 17.3.1.1.2.** Разработка математических моделей для предсказания жизни у плодовых мушек *Medfly* и *Mexfly*;
- 17.3.1.1.3.** Разработка математических моделей для предсказания продолжительности жизни у грызунов (мыши, крысы).

**17.3.1.2. Человек:**

- 17.3.1.2.1.** Определение генетических детерминантов продолжительности жизни;
- 17.3.1.2.2.** Выяснение роли окружающей среды и медицинского обслуживания в изменении продолжительности жизни.

**17.3.2. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ, ОПИСЫВАЮЩИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗДОРОВОЙ ЖИЗНИ: (МНОГОСТАДИЙНЫЕ МОДЕЛИ, МАРКОВСКИЕ МОДЕЛИ, МОДЕЛИ С НЕЧЁТКОЙ ЛОГИКОЙ)**

**17.3.2.1. Животные:**

- 17.3.2.1.1.** Модели с дебилизацией (супинное поведение);
- 17.3.2.1.2.** Разработка возрастных биологических индексов (поведенческих, физиологических).

**17.3.2.2. Человек:**

- 17.3.2.2.1.** Разработка возрастных биологических индексов;
- 17.3.2.2.2.** Математические модели биологического возраста;
- 17.3.2.2.3.** Моделирование болезней старения;
- 17.3.2.2.4.** Моделирование процессов деградации, отражающих неспособность или ограниченную способность человека к самообслуживанию в пожилом возрасте из-за

состояния, связанного с возрастом.

**17.3.2.2.5** Математические модели инвалидности, определяемой заболеваниями, характерными для пожилого возраста.

**17.3.3. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ С ЦЕЛЬЮ УВЕЛИЧЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ:**

- 17.3.3.1.** Моделирование результатов воздействия на мозг (электрические, электромагнитные и т.д.) с целью продления жизни;
- 17.3.3.2.** Моделирование результатов фармакологических воздействий с целью продления жизни (протеомика);
- 17.3.3.3.** Моделирование результатов субклеточных воздействий на продолжительность жизни (ион Скулачёва);
- 17.3.3.4.** Моделирование влияния криогенных воздействий на продолжительность жизни;
- 17.3.3.5.** Моделирование стрессорных воздействий;
- 17.3.3.6.** Моделирование эффекта гормезиса;
- 17.3.3.7.** Анализ связей между стресс-устойчивостью и продолжительностью жизни у модельных животных и у человека;
- 17.3.3.8.** Влияние холодовых воздействий;
- 17.3.3.9.** Моделирование калорических ограничений и ограничений питания;
- 17.3.3.10.** Анализ роли ограничения репродукции;
- 17.3.3.11.** Моделирование роли генетических модификаций;
- 17.3.3.12.** Влияние условий жизни и различных этнических и религиозных культур на продолжительность жизни (индейцы Аче, секта гуттеритов, мормоны и пр.);
- 17.3.3.13.** Применение геропротекторов (мелатонин, пептиды и т.д.);
- 17.3.3.14.** Анализ эффектов радиации;
- 17.3.3.15.** Анализ и моделирование слабых воздействий на организм человека.

**17.3.4. АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА В ИСТОРИЧЕСКОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ:**

**17.3.4.1.** Моделирование изменения продолжительности жизни человека на основании палеодемо-

## 17.3 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

графических данных. Расчёт таблиц дожития и распределения возраста смерти;

**17.3.4.2.** Моделирование и анализ феномена радикального увеличения продолжительности жизни человека от древности до нашего времени.

**17.3.5. АНАЛИЗ И РАЗВИТИЕ СУЩЕСТВУЮЩИХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ (КРИТИКА, ВЫЯВЛЕНИЕ ДОСТОИНСТВ И НЕДОСТАТКОВ):**

**17.3.5.1.** Математическое моделирование феномена существования видовой продолжительности жизни;

**17.3.5.2.** Развитие классических моделей продолжительности жизни с учётом гетерогенности популяции;

**17.3.5.3.** Подход Л. Пиантанелли;

**17.3.5.4.** Гомеостатический подход В.Н. Новосельцева;

**17.3.5.5.** Рассмотрение прочих моделей.

## 17.4 РАЗВИТИЕ МЕТОДОЛОГИИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ, ПОТЕРИ ЗДОРОВЬЯ И СМЕРТНОСТИ

**17.4.1. ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К МОДЕЛИРОВАНИЮ СТАРЕНИЯ:**

- 17.4.1.1.** Балансные модели (модели Т. Пенны, Плетчера-Нойхаузера и их развитие);
- 17.4.1.2.** Модели теории надёжности (В. Кольтовера, модели Л. и Н. Гавриловых, М. Никулина и их развитие);
- 17.4.1.3.** Гетерогенность (подход А.И. Яшина, А.И. Михальского);
- 17.4.1.4.** Стохастическое моделирование;
- 17.4.1.5.** Энергетический гомеостатический подход к моделированию старения;
- 17.4.1.6.** Кислородные гомеостатические модели (подход В.Н. Новосельцева);
- 17.4.1.7.** Популяционные модели старения;
- 17.4.1.8.** Синергетические модели (подход Г.Г. Малинецкого);
- 17.4.1.9.** Междисциплинарное моделирование (подход В.Н. Новосельцева).

**17.4.2. ПОСТРОЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ, УЧИТЫВАЮЩИХ НЕОПРЕДЕЛЁННОСТИ В СТРУКТУРЕ И ПАРАМЕТРАХ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА:**

**17.4.2.1.** Применение современных методов анализа данных в условиях неопределённости. Учёт частичной наблюдаемости процессов старения и потери здоровья;

**17.4.2.2.** Развитие формальных стохастических моделей старения.

**17.4.3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ СТАРЕНИЯ ПО НЕПОЛНЫМ ДАННЫМ:**

**17.4.3.1.** Формулировка требований к объёму и качеству информации, необходимой для идентификации математических моделей старения;

**17.4.3.2.** Экспериментальная оценка точности получаемых моделей по смоделированным данным.

**17.4.4. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ:**

**17.4.4.1.** Планирование экспериментов по влиянию ограничения питания на продолжительность жизни и старение;

**17.4.4.2.** Планирование экспериментов по влиянию стрессорных воздействий на продолжительность жизни и старение;



## 17.4 (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

**17.4.4.3.** Планирование экспериментов по роли ограничения репродукции;

**17.4.4.4.** Планирование экспериментов по увеличению продолжительности жизни при применении герпротекторов.

**17.4.5.** РАЗВИТИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ БАЗЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ СТАРЕНИЯ:

**17.4.5.1.** Анализ специализированных языков моделирования с точки зрения их использования для моделирования старения (Simula, SBML и пр.);

**17.4.5.2.** Создание компьютерных математических моделей старения, учитывающие принципы эволюции человека и животных.

## 17.5 МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И ПОТЕРИ ЗДОРОВЬЯ НА УРОВНЕ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП И ПОПУЛЯЦИЙ

**17.5.1.** МЕТОДЫ АНАЛИЗА, УЧИТЫВАЮЩИЕ СПЕЦИФИКУ И ОРГАНИЗАЦИЮ СБОРА ДАННЫХ:

**17.5.1.1.** 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).

**17.5.2.** АНАЛИЗ ДАННЫХ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ГЕНЕТИКИ:

**17.5.2.1.** Математическое моделирование для поиска генетических детерминант здорового долголетия.

**17.5.3.** МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ СВЯЗИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СО СТАРЕНИЕМ И СМЕРТНОСТЬЮ ЛЮДЕЙ:

**17.5.3.1.** Изучение и моделирование связи между уровнем хронической инвалидизации и смертностью в пожилых возрастах.

**17.5.3.2.** Моделирование влияния сочетанной заболеваемости на смертность.

## 17.6 РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ ПЕРЕНОСА РЕЗУЛЬТАТОВ ПО ПРОДЛЕНИЮ ЖИЗНИ, ПОЛУЧЕННЫХ НА МОДЕЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ, НА ЧЕЛОВЕКА

**17.6.1.** ГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ:

**17.6.1.1.** Моделирование влияния экспрессии генов, общих для человека и животных на продолжительность жизни;

**17.6.1.2.** Анализ роли эволюционно консервативных генов.

**17.6.2.** КЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ:

**17.6.2.1.** Моделирование восстановительных реакций, защищающих организм животных и человека от повреждений. Оксидативная уязвимость организма;

**17.6.2.2.** Моделирование реакций потребления, выработки и запасаения энергии на клеточном уровне для объяснения различий в видовой продолжительности жизни животных и человека.

**17.6.3.** СУБКЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ:

**17.6.3.1.** Моделирование процессов репарации и повреждения белков (протеомика).

**17.6.4.** СИСТЕМНЫЙ УРОВЕНЬ:

**17.6.4.1.** Моделирование гомеостаза и гомеоклаза у человека и животных.

**17.6.5.** ВНЕШНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ:

**17.6.5.1.** 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;

**17.6.5.2.** Моделирование влияния на продолжительность жизни событий и воздействий, оказываемых на организм на различных этапах онтогенеза (животные и человек);

**17.6.5.3.** Математическое моделирование принципов потери здоровья, общих для животных и человека.

**17.6.6.** ЭВОЛЮЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ:

**17.6.6.1.** Математическое моделирование и получение оценок пределов изменения видовой продолжительности жизни различных животных и человека.



## ПЕРСПЕКТИВЫ БИОИНФОРМАТИКИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ СТАРЕНИЯ И ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ

# 18

Современная биоинформатика в большой степени зависит от количества и качества доступных данных, поэтому ее развитие напрямую связано с развитием других проектов, в особенности проектов, связанных с получением массовых данных как для модельных организмов, так и для человека. С точки зрения рассматриваемой проблемы наибольший интерес представляют данные для клеток кожи, мозга, сердца, поджелудочной железы, иммунной и эндокринной систем у молодых и пожилых индивидуумов. Важно, чтобы все эти данные были получены для индивидуумов разного возраста из разных популяций, с тем, чтобы можно было бы разделить влияние среды и генетическую составляющую.

Типы данных, которые можно получить уже существующими методами, и которые представляют наибольший интерес:

- СОМАТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ (МИКРОЧИПЫ, ПИРОСЕКВЕНИРОВАНИЕ);
- ЭКСПРЕССИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОВ, КАК НА УРОВНЕ МАТРИЧНОЙ РНК, ТАК И НА УРОВНЕ ПРОИЗВОДИМЫХ БЕЛКОВ (МИКРОЧИПЫ, ПИРОСЕКВЕНИРОВАНИЕ, МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ);
- МЕТИЛИРОВАНИЮ ДНК И ПО СТРУКТУРЕ ХРОМАТИНА (БИСУЛЬФИТНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ, CHIP-CHIP, CHIP-SEQ);
- АЛЬТЕРНАТИВНОМУ СПЛАЙСИНГУ ГЕНОВ (МИКРОЧИПЫ, ПИРОСЕКВЕНИРОВАНИЕ).

- ПОСТ-ТРАНЛЯЦИОННОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ (МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ).
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ГЕНОМЫ, В ЧАСТНОСТИ ГЕНОМЫ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ (ПИРОСЕКВЕНИРОВАНИЕ).
- МЕТАГЕНОМЫ, В ЧАСТНОСТИ, МЕТАГЕНОМЫ, НАСЕЛЯЮЩИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ.

К сожалению, современные методы получения массовых данных производят достаточно много шума. Поэтому необходима разработка соответствующих методов статистического и сравнительного анализа этих данных, в частности, методов поиска ассоциаций генотипа и фенотипа.

Место биоинформатики в проекте определяется следующими задачами.

## 18.1 РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ДАННЫХ:

- 18.1.1.** Развитие методов сравнительного анализа зашумленных данных.
- 18.1.2.** Развитие методов поиска ассоциаций полиморфизмов и продолжительности жизни.
- 18.1.3.** Развитие алгоритмов анализа первичных дан-

ных, в частности методов получения информации о модификации белков по масс-спектрам и геномам.

- 18.1.4.** Развитие алгоритмов поиска регуляторных сигналов по результатам SELEX.

## 18.2 РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ГЕНОМНОЙ ИНФОРМАЦИИ

Предполагается развитие и создание новых методов анализа генома для того, чтобы иметь возможность искать новые биологические явления и механизмы.

- 18.2.1.** Методы поиска регуляторных элементов – энхансеров, промоторов.
- 18.2.2.** Методы сравнительного анализа регуляторных элементов.
- 18.2.3.** Методы поиска мишеней микро-РНК.
- 18.2.4.** Методы поиска возможных новых механизмов РНК-регуляции, в частности регуляции сплайсинга, модификации структуры хроматина.
- 18.2.5.** Методы сравнительного анализа белковых последовательностей с целью выявления воз-

можных сайтов пост-трансляционной модификации и белок-белковых взаимодействий.

- 18.2.6.** Методы анализа сетей белок-белковых взаимодействий.
- 18.2.7.** Методы поиска и предсказания сайтов связывания нуклеосом.
- 18.2.8.** Методы комплексного анализа функционирования генома, учитывающие комплекс информации о сайтах связывания нуклеосом, сайтах связывания факторов транскрипции, сайтах связывания микро-РНК, метилирования ДНК и пр.

## 18.3 ПОИСК НОВЫХ ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМОВ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГЕНОМА

Расстройство механизмов регуляции генома с возрастом у не возобновляемых клеток (например, клеток мозга) может быть связано со старением. Поэтому поиск новых механизмов регуляции представляется важным. Поиск такого рода возможных механизмов производится с помощью сравнительного анализа геномов с привлечением всех доступных данных. В дальнейшем необходима экспериментальная проверка предсказанных механизмов.

- 18.3.1.** Поиск возможных систем регуляции сплайсинга с помощью известных или новых классов

малых РНК. На данный момент есть косвенные указания на возможность такой регуляции.

- 18.3.2.** Поиск возможного участия малых РНК в метилировании генома и в ремоделировании хроматина. На данный момент известно несколько примеров участия РНК в импринтинге генов у позвоночных и в метилировании ДНК у растений. Не исключено, что подобные механизмы существуют у человека.

## 18.4 КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ РЕГУЛЯЦИИ

Сведения о тех или иных регуляторных взаимодействиях необходимо объединять в регуляторные сети и каскады, включающие в себя все известные уровни:

- эпигенетический (метилирование ДНК, ремоделирование хроматина),
- транскрипционный (промоторы, энхансеры, сайта полиаденилирования, взаимодействие со структурой хроматина), в том числе транскрипция регуляторных РНК,
- сплайсинговый (регуляция альтернативного сплайсинга),
- трансляционный (регуляция на уровне микроРНК),
- пост-трансляционный (пост-трансляционная модификация белков),
- компартментализация (транспорт белков и РНК в различные клеточные компартменты)
- стабильность макромолекул (белков и РНК).

В связи с этим возникают следующие задачи:

- 18.4.1.** Восстановление регуляторных сетей на основе всей доступной информации.
- 18.4.2.** Построение адекватного языка описания регуляторных сетей.
- 18.4.3.** Предсказание реакции сетей на внешние воздействия. Сопоставление результатов предсказаний с наблюдениями, в тех случаях, когда наблюдения доступны.
- 18.4.4.** Поиск узких мест в регуляторных сетях для указания наиболее чувствительных мест воздействия, как позитивного (мишень для коррекции), так и негативного.

## 18.5 ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА С ВНУТРЕННЕЙ И ВНЕШНЕЙ СРЕДОЙ

- 18.5.1.** Исследование разнообразия микроорганизмов-симбионтов, обитающих в желудочно-кишечной системе человека.
- 18.5.2.** Метаболическая реконструкция метагеномов.
- 18.5.3.** Исследование разнообразия метагеномов в пределах популяций и между популяциями.

- 18.5.4.** Исследование возможного взаимодействия метагеномов и генома человека.
- 18.5.5.** Исследование внутриклеточных симбионтов и паразитов и их взаимодействия с геномом.

## 18.6 РАЗРАБОТКА БАЗ ДАННЫХ И ВЕБ-СЕРВИСОВ

Накопление информации по разным направлениям Проекта должно быть интегрировано в единую базу

данных, доступ к которой должен быть обеспечен с помощью удобного интерфейса.

Фонд поддержки научных исследований  
НАУКА ЗА ПРОДЛЕНИЕ ЖИЗНИ

119071 Москва, Ленинский проспект, 15, оф.225  
тел.:+7 495 748 69 37  
[longevity.foundation@gmail.com](mailto:longevity.foundation@gmail.com)  
<http://www.scienceagainstaging.com>



НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ  
РАБОЧАЯ ВЕРСИЯ ПРОГРАММЫ  
ИЮНЬ 2009