

*Медико-технологическое
предприятие
НЬЮДИАМЕД*

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

*Научно-практический
рецензируемый журнал.
Основан в 1995 г., Москва*

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий (2015 г.), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук
Импакт-фактор РИНЦ на 2016 г. 0,234

Издательство НЬЮДИАМЕД

Директор издательства:
Буланова В.А.

Адрес редакции:
115446, Москва, а/я 2
МТП Ньюдиамед
Тел./факс 8-495-225-83-74

E-mail: mtpndm@newdiamed.ru

Internet: www.newdiamed.ru

*Оригинал-макет изготовлен
издательством НЬЮДИАМЕД*

Зав. редакцией: Буланова В.А.

Компьютерная верстка:

ИП Прохоров О.В.

Установочный тираж 7000 экз.

Индекс журнала 72767

*по каталогу агентства РОСПЕЧАТЬ
«ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»*

Том 24

9-10-2018

(Сентябрь-Октябрь)

*При перепечатке ссылка
на журнал обязательна*

© Издательство НЬЮДИАМЕД

*При оформлении обложки
использована работа А. Дюрера*

Формат 60x90/8

Печ. листов 13,5. Заказ № KG9-1018

Отпечатано в ООО «Авансед солишнз»

Главный редактор П.А. Воробьев

Первый зам. главного редактора М.Г. Глезер

Редакционная коллегия:

В.Н. Анисимов зам. главного редактора
(фундаментальная геронтология),

Е.И. Асташкин,

З.А. Габбасов,

Н.А. Воробьева,

И.Н. Денисов,

А.А. Зайцев,

Н.О. Захарова,

М.Б. Зингеренко,

Е.В. Исакова,

И.А. Комиссаренко,

Ю.В. Конев,

Л.С. Краснова,

Л.Б. Лазебник,

А.И. Мартынов,

Е.Л. Насонов,

Н.И. Некрасова,

О.Ш. Ойноктинова,

В.А. Парфенов,

Д.А. Сычев,

О.Н. Ткачева,

Т.А. Федорова,

В.В. Цурко

Редакционный совет:

Б.А. Айнабекова (Казахстан),

Р.Ш. Бахтияров (С.-Петербург),

А.И. Воробьев (Москва),

Г.П. Котельников (Самара),

В.Х. Хавинсон (С.-Петербург),

В.В. Чельцов (Москва),

А.И. Яковлев (Москва),

О.Г. Яковлев (Самара)

Издательство НЬЮДИАМЕД, Москва, 2018

*Medical and technological
Company
NEWDIAMED*

C L I N I C A L GERONTOLOGY

*Research and Practice
peer-reviewed journal.
Founded in 1995, Moscow*

The journal is included in the List the leading peer-reviewed scientific journals and publications (2016), which should be published basic scientific the results of the dissertation on competition degree of doctor and candidate of sciences Impact factor on RISC 2016. 0,234

Publishing house NEWDIAMED

Director of the publishing house:
Bulanova V.A.

Editorial office

115446, Moscow, a/ya 2

MTP Newdiamed

Tel./fax. 8-495-225-83-74

E-mail: mtpndm@newdiamed.ru

Internet: www.newdiamed.ru

*The original layout is made by Publishing
house NEWDIAMED*

Head of editorial office: V.A. Bulanova

Layout:

IP Prokhorov O.V.

Adjusting circulation 7000 pieces

Index of journal 72767

According to the agency

ROSPECHAT catalogue

«NEWSPAPERS AND MAGAZINES»

Vol 24

9-10-2018

(September-October)

*When reprinting link to the-journal
is obligatory*

© Publishing house NEWDIAMED

*When making the cover the work
of Durer was used*

Format 60 × 90/8

Printed sheets 13,5. Order № KG9-1018

Printed in OOO «Advanced solutions»

Chief Editor P.A. Vorobiev

First deputy chief editor M.G. Glezer

Editorial team:

V.N. Anisimov first deputy chief editor
(fundamental gerontology)

E.I. Astashkin,

Z.A. Gabbasov,

N.A. Vorobyova,

I.N. Denisov,

A.A. Zaytsev,

N.O. Zakharova,

M.B. Zingerenko,

E.V. Isakova,

I.A. Komissarenko,

Y.V. Konev,

L.S. Krasnova,

L.B. Lasebnik,

A.I. Martynov,

E.L. Nasonov,

N.I. Nekrasova,

O.Sh. Oynotkina,

V.A. Parfenov,

D.A. Sychev,

O.N. Tkacheva,

T.A. Fedorova,

V.V. Tsurko

Editorial council:

B.A. Aynabekova (Kasakhstan),

R.Sh. Bakhtyarov (Sankt-Peterburg),

A.I. Vorobiev (Moscow),

G.P. Kotelnikov (Samara),

V.Kh. Khavinson (Sankt-Peterburg),

V.V. Cheltsov (Moscow),

A.I. Yakovlev (Moscow),

O.G. Yakovlev (Samara)

Publishing house NEWDIAMED, Moscow, 2018

Сведения об авторах:

Хохлов Александр Николаевич – заведующий сектором эволюционной цитогеронтологии биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет МГУ. Тел.: 8 (495) 939-15-90. E-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru

Клебанов Александр Александрович – научный сотрудник сектора эволюционной цитогеронтологии биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет МГУ. Тел. 8 (495) 939-15-90. E-mail: klebanov@mail.bio.msu.ru

Моргунова Галина Васильевна – научный сотрудник сектора эволюционной цитогеронтологии биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет МГУ. Тел. 8 (495) 939-15-90. E-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru

About the authors:

Khokhlov Alexander Nikolaevich – Head of Evolutionary Cytogerontology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow. School of Biology, Lomonosov Moscow State University, 1–12 Leninskiye Gory, Moscow, 119234. Tel. 8 (495) 939-15-90. E-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru

Klebanov Alexander Alexandrovich – Associate Researcher, Evolutionary Cytogerontology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow. School of Biology, Lomonosov Moscow State University, 1–12 Leninskiye Gory, Moscow, 119234. Tel. 8 (495) 939-15-90. E-mail: klebanov@mail.bio.msu.ru

Morgunova Galina Vasil'evna – Associate Researcher, Evolutionary Cytogerontology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow. School of Biology, Lomonosov Moscow State University, 1–12 Leninskiye Gory, Moscow, 119234. Tel. 8 (495) 939-15-90. E-mail: morgunova@mail.bio.msu.ru

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ KLF, PTEN, SUMO1, APOE, SOD2 И SHC1 В ПОКОЯЩИХСЯ КЛЕТКАХ РАЗНОГО «ВОЗРАСТА»: МОДЕЛЬ ТЕСТИРОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

Г.А. Шиловский¹, В.В. Ашапкин¹, Н.С. Линькова², В.Х. Хавинсон², Б.Ф. Ванюшин¹

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Москва, Россия

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург

Изучено влияние физиологически активных олигопептидов AED, KED и KE на уровень экспрессии генов, влияющих на продолжительность жизни (вовлеченных в реакции на окислительный стресс, температуру, доступность пищи и повреждения генома – так называемых «геронтогенов»). Для этого сравнивали уровни экспрессии геронтогенов (представителей семейства KLF, PTEN, SUMO, APOE, SOD и SHC) в клетках, последовательно подвергнутых двум «типам» старения: прошедшим 7 или 14 пассажей репликативного старения и затем еще 7 суток «стационарного» старения, обозначенных, соответственно, как 7Q и 14Q. Уровень экспрессии большинства исследованных генов (за исключением SUMO1 и APOE) в «старых» клетках (14Q) выше, чем в «молодых» (7Q). Действие олигопептидов AED, KED и KE на экспрессию геронтогенов различно и направлено, по-видимому, на оптимизацию функционирования клеток. Исследуемые олигопептиды влияют на уровень экспрессии генов как в «молодых» (7Q), так и в «старых» (14Q) клетках, кроме двух случаев: KED и AED слабо влияют на экспрессию SHC1, и AED не влияет на экспрессию APOE. Наиболее единообразно все три пептида действуют на экспрессию PTEN, снижая ее в «молодых» клетках, и еще сильнее – в «старых». В случае KLF, SOD2 и SHC1 наблюдается обратная картина: все пептиды повышают уровень их экспрессии, причем в молодых клетках сильнее, чем в старых. Полученные данные позволяют предположить, что геропротекторные пептиды действуют на клетки по-разному, в зависимости от их пролиферативного статуса, от которого, в свою очередь, зависит способность клеток реагировать на окислительный стресс и повреждения ДНК и скорость накопления таких повреждений. Изучение влияния того или иного препарата на процесс старения, в том числе и клеточного, очевидно, требует предварительной оценки его действия на моделях с различным пролиферативным статусом клеток.

Ключевые слова: пептиды, стволовые клетки, старение, геропротекторы, противозрастные препараты, клеточное старение, геронтогены

EXPRESSION OF KLF, PTEN, SUMO1, APOE, SOD2, AND SHC1 GENES IN DIFFERENTLY «AGED» QUIESCENT CELLS: A MODEL FOR TESTING OF SOME GEROPROTECTORS

G.A. Shilovskiy¹, V.V. Ashapkin¹, N.S. Linkova², V.Kh. Khavinson², B.F. Vanyushin^{1*}

¹ Belozersky Institute of Physico Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St-Petersburg, Russia

Effects of physiologically active oligopeptides AED, KED, and KE on expression of genes affecting the lifespan (involved in responses to oxidative stress, temperature, food availability, and genome damages – so-called «gerontogenes») were studied. The expression levels of gerontogenes (members of the KLF, PTEN, SUMO, APOE, SOD, and SHC families) were compared between cultures of human mesenchymal stem cells subjected sequentially to two «types» of aging: 7 or 14 passages of replicative aging and then 7 more days of «stationary» aging, designated respectively 7Q and 14Q. The expression levels of most genes are higher in «aged» cells (14Q) compared with «young» cells (7Q), except for SUMO1 and APOE. Effects of oligopeptides AED, KED, and KE on the expression of gerontogenes are variable and directed, apparently, to optimization of the cell function. Oligopeptides studied affect gene expression in both «young» (7Q) and «aged» (14Q) cells, except for two cases: KED and AED have little effect on SHC1 expression, and AED does not change APOE expression. Most consistently all three peptides influence PTEN expression, reducing it in «young» cells and even stronger in «aged» cells. An opposite pattern was observed for KLF, SOD2, and SHC1: all peptides increase levels of their expression, the effect being stronger in young cells than in aged cells. We suggest from the data obtained that geroprotective peptides act on cells differently depending on their proliferative status, which, in its turn, affects the ability of cells to respond to oxidative stress and DNA damage, and the rate of accumulation of such damage. Studies of the effects of drugs on aging, including the cellular aging, evidently, require preliminary evaluation of their effects in cell models with variable proliferative status.

Key words: peptides, stem cells, aging, geroprotectors, anti-aging drugs, cell aging, gerontogens

Теоретические разногласия о причинах, механизмах и степени детерминированности процесса старения создают значительные препятствия и методологические трудности для объявления того или иного вещества не только лекарством, но и геропротектором [1]. Отслеживание чувствительных к макромолекулярным повреждениям и окислительному стрессу и зависимых от пролиферативного статуса клеточной культуры показателей представляется важным для изучения действия геропротекторов, так как основные модели клеточного старения, репликативное и «стационарное» (старение покоящихся клеток), в той или иной степени связаны с ограничением клеточной пролиферации [2,3].

Цели и задачи работы. Поскольку перспективы применения стволовых клеток для омоложения растут с каждым годом, их культура особенно привлекательна для исследований экспрессии генов, связанных со старением клеток и организма в целом.

Использованная нами культура мезенхимальных стволовых клеток человека может пройти около 50 пассажей до перехода в сенесцентное состояние. Однако для текущего исследования мы выбрали отрезок ростовой кривой, на котором замедления скорости клеточного деления только начинает наблюдаться (около 14 пассажей). Аналогично, для «стационарной» культуры мы выбрали временную точку в 7 суток, при которой увеличение доли мертвых клеток (окрашиваемых трипановым синим) составляет 10% против 2,5% на 2-е сутки.

Свойства исследуемых пептидов. Олигопептиды AED, KED и KE стимулируют клеточную пролиферацию и процессы обновления в стареющих фибробластах кожи, ингибируя ремоделирование внеклеточного матрикса (синтез MMP-9), и усиливают экспрессию маркеров пролиферации и регенерации (Ki-67 и CD98hc). AED также подавляет апоптоз в клеточной культуре [4]. KED нормализует экспрессию эндотелина-1 и коннексинов и повышает уровень экспрессии сиртуина 1 [5].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Целью данной работы было изучение зависимости уровня экспрессии геронтогенов в стационарных культурах разного «возраста», а также действия регуляторных пептидов, используемых в качестве геропротекторов.

Экспрессию генов, кодирующих белки, обеспечивающие реакцию клеток на стресс (включая окислительный): *KLF*, *PTEN*, *SUMO1*, *APOE*, *SOD2* и *SHC1* изучали методом количественной полимеразной цепной реакции с регистрацией в режиме реального времени (RT-PCR). В качестве внутреннего стандарта использовали мРНК GAPDH.

Действие дипептида-иммуномодулятора KE и трипептидов – вазопротектора KED и хондро- и нефропротектора AED на экспрессию генов изучали в стационарных культурах клеток разного «возраста». Ранее мы показали, что некоторые пептиды способны влиять на гены, модулирующие старение (геронтогены) за счет эпигенетической регуляции (в частности, влияя на степень метилирования их промоторных участков) [6].

Клеточные культуры и реактивы. Мезенхимные стволовые клетки костного мозга 5–6-недельного эмбриона человека FetMSC культивировали (5% CO₂, 37°C) на среде DMEM, содержащей 10% ЭТС). Клетки пересевали 1:3 по достижении 80–85%-ной сомкнутости монослоя, с плотностью посева 4–5·10⁴ клеток/см².

Клеточные культуры и реактивы. Старение культивируемых клеток изучали по методу Швайгерта [7], с модификациями. Клетки выращивали до 7-го или 14-го пассажа, добавляя в культуральную среду при каждом пересеве раствор одного из изучаемых олигопептидов (AED, KED, KE) до конечной концентрации 20 нг/мл. В среду для контрольных клеток добавляли такой же объем физраствора. На 14-м пассаже наблюдали явное замедление скорости клеточной пролиферации, поэтому такую культуру рассматривали как «культуру клеток, в которых процессы старения не только запущены, но уже и проявились» (определяя процент мертвых клеток, окрашиваемых трипановым синим). Проллиферирующие клетки 7-го пассажа, образующие сомкнутый монослой, рассматривали как «молодые», 7-сут культуры покоящихся клеток, полученные от них (без замены среды) были обозначены как клетки 7Q, а клетки 14-го пассажа, образующие сомкнутый монослой, обозначены как «старые»; 7-сут культуры покоящихся клеток, полученные от них (без замены среды) были обозначены как клетки 14Q.

В экспериментах использовали по три независимых образца клеток каждой группы (биологические параллели), для каждого из которых проводили не менее трех независимых реакций в соседних лунках амплификатора (технические параллели).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

KLF. Ген *KLF* в «молодых» покоящихся клетках (7Q) экспрессируется на невысоком уровне, а в «старых» покоящихся клетках (14Q) – примерно в 5 раз сильнее. Такое увеличение должно означать возросшую нагрузку на систему регуляции клеточного цикла, то есть на изменение пролиферативного статуса клеток. В «молодых» клетках (7Q) геропротекторные трипептиды AED и KED заметно стимулируют экспрессию *KLF* (в 26 и 23 раза, соответственно), тогда как дипептид KE снижает ее в два раза по сравнению с контролем (покоящиеся клетки того же «возраста» без добавления пептида). В «старых» клетках (14Q) все три пептида стимулируют экспрессию *KLF*, причем по величине этого эффекта они располагаются в том же порядке: AED (~ 5,5 раз) > KED (~ 2,3 раза) > KE (~ в 1,7 раза) по сравнению с контролем. Таким образом, в «старых» покоящихся клетках (14Q) исследуемые пептиды оказывают аналогичное, но менее выраженное действие на экспрессию гена, нежели в «молодых» (7Q).

PTEN. Ген *PTEN* экспрессируется в «молодых» покоящихся клетках (7Q) гораздо активнее, чем ген *KLF*, а уровень его экспрессии в «старых» клетках (14Q) еще на порядок выше. В отличие от *KLF*, в «молодых» клетках (7Q) экспрессия *PTEN* не стимулируется, а, наоборот, снижается исследуемыми пептидами (AED ~ 1,6 > KE ~ 1,5 > KED ~ 1,1 раза) по сравнению с контролем. В «старых» клетках (14Q) подавляющее действие пептидов на экспрессию *PTEN* еще более выражено: KE и KED ~ 5,7 раза > AED ~ 1,9 раза. Таким образом, геропротекторные пептиды сильно влияют на активность *PTEN*.

SUMO1. Ген *SUMO1* оказался самым активно экспрессирующимся в «молодых» MCK (7Q) из исследованных генов, однако в «старых» клетках (14Q) уровень его экспрессии почти в пять раз ниже. Такое изменение может являться следствием возросшей нагрузки на систему регуляции активности и транспорта белков. В «молодых» клетках (7Q) геропротекторные пептиды уменьшают экспрессию гена *SUMO1*: AED в ~ 6,6 раз > KED ~ 4,5 раза > KE ~ 2,6 раза, во многом аналогично их действию на экспрессию *PTEN*. В «старых» клетках (14Q), наоборот, пептиды стимулируют экспрессию *SUMO1*: AED в ~ 3,1 раза > KE ~ 2,9 раза > KED ~ 1,2 раза, по-видимому, компенсируя недостаток активности *SUMO1*.

APOE. В «старых» клетках (14Q) уровень экспрессии гена *APOE* примерно в 2,7 раза ниже, чем в «молодых» (7Q). В «молодых» клетках (7Q) из геропротекторных пептидов лишь AED практически не влияет на экспрессию *APOE*, тогда как под действием KED и KE уровень его экспрессии снижается в 1,8 и 1,3 раза, соответственно. В «старых» клетках (14Q) они, наоборот, стимулируют экспрессию *APOE*: KED в 2,2 раза > KE в 1,5 раза, тогда как AED и в этом случае практически не влияет на нее.

SOD2. В «старых» клетках (14Q) уровень экспрессии гена *SOD2* примерно в 1,5 раза выше, чем в «молодых» (7Q). Это подтверждает популярное мнение, что при старении нагрузка на систему антиоксидантной защиты увеличивается. В «молодых» клетках (7Q) трипептид KED практически не влияет на экспрессию *SOD2*, а пептиды AED и KE увеличивают ее примерно в 3 и 4 раза, соответственно. В «старых» клетках (14Q) все три пептида стимулируют экспрессию *SOD2*: AED в 3,1 раза > KE в 2 раза > KED в 1,4 раза, что отражает, по-видимому, положительный эффект исследуемых пептидов в условиях растущей нагрузки на систему антиоксидантной защиты.

SHC1. Уровень экспрессии гена *SHC1* в «старых» клетках (14Q) примерно в 3 раза выше, чем в «молодых» (7Q). В «молодых» клетках (7Q) трипептид KED практически не влияет на экспрессию *SHC1*, а два других пептида действуют разнонаправленно: AED снижает уровень экспрессии в 2,2 раза, а KE – в такой же степени увеличивает. В «старых» клетках (14Q) KED, как и в «молодых», практически не влияет на экспрессию *SHC1*. AED в этом случае также почти не влияет, а KE повышает экспрессию примерно в 2,5 раза.

Итак, все три исследуемых пептида оказывают влияние на уровень экспрессии генов как в «молодых» (7Q), так и в «старых» клетках (14Q). При этом «старые» клетки (Q14), как правило, более чувствительны к действию олигопептидов, чем «молодые» (Q7). Очевидно, степень стимуляции экспрессии генов пептидами зависит от пролиферативного статуса клеток. Эти данные позволяют предположить, что геропротекторные пептиды действуют на клетки по-разному в зависимости от их пролиферативного статуса, от которого, в свою очередь, зависит и способность клеток реагировать на окислительный стресс и повреждения ДНК и скорость накопления таких повреждений. В репликативно стареющих клетках, в условиях увеличивающейся нагрузки на регуляторные системы, геропротекторные пептиды дополнительно стимулируют ее до уровня, соответствующего количеству повреждений. В стационарных культурах эти пептиды еще сильнее стимулируют экспрессию генов регуляторных систем, адаптируя клетку к ее новому состоянию [2].

Исходя из вышесказанного, мы предполагаем, что изучение влияния препаратов на процесс старения, в том числе и клеточного, требует предварительной оценки их действия на моделях с различным пролиферативным статусом клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-50-00029).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Moskalev A., Chernyagina E., Tsvetkov V., Fedintsev A., Shaposhnikov M., Krut'ko V., Zhavoronkov A., Kennedy B.K. Developing criteria for evaluation of geroprotectors as a key stage toward translation to the clinic. *Aging Cell*. 2016; 15 (3): 407–415. <https://doi.org/10.1111/accel.12463>
2. Leontieva O.V., Blagosklonny M.V. Gerosuppression in confluent cells. *Aging (Albany NY)*. 2014; 6 (12): 1010–1018. <https://doi.org/10.18632/aging.100714>
3. Shilovsky G.A., Shram S.I., Morgunova G.V., Khokhlov A.N. Protein poly(ADP-ribosylation) system: Changes in development and aging as well as due to restriction of cell proliferation. *Biochemistry (Mosc.)*. 2017; 82 (11): 1391–1401. <https://doi.org/10.1134/s0006297917110177>
4. Lin'kova N.S., Drobintseva A.O., Orlova O.A., Kuznetsova E.P., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M., Khavinson V.Kh. Peptide regulation of skin fibroblast functions during their aging in vitro. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 161 (1): 175–178. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3370-x>
5. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide bioregulators: A new class of geroprotectors, report 2. The results of clinical trials. *Adv. Gerontol.* 2014; 4 (4): 346–361. <https://doi.org/10.1134/s2079057014040122>
6. Ashapkin V.V., Linkova N.S., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F. Epigenetic mechanisms of peptidergic regulation of gene expression during aging of human cells. *Biochemistry (Mosc.)*. 2015; 80 (3): 310–322. <https://doi.org/10.1134/s0006297915030062>
7. Sweigert S.E., Eguchi-Kasai K., Wartens R.L., Dethlefsen L.A. Repair of DNA single- and double-strand breaks in proliferating and quiescent murine tumor cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 1989; 56 (3): 253–264. <https://doi.org/10.1080/09553008914551421>

Сведения об авторах:

Шиловский Григорий Александрович – научный сотрудник отдела молекулярных основ онтогенеза НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова. 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40. Тел. 8 (495) 939-54-12. E-mail: gregory_sh@list.ru.

Ашапкин Василий Васильевич – д-р биол. наук, старший научный сотрудник отдела молекулярных основ онтогенеза НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40. Тел.: 8 (495) 939-54-12. E-mail: ashapkin@genebee.msu.ru.

Линькова Наталья Сергеевна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии. 197110, Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3. Тел./факс: + 7 (812) 230-0049. E-mail: linkova@gerontology.ru.

Хавинсон Владимир Хацкелевич – член-корр. РАН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии. 197110, Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3. E-mail: khavinson@gerontology.ru. Тел./факс: + 7 (812) 230-0049.

Ванюшин Борис Федорович – член-корр. РАН, зав. отделом молекулярных основ онтогенеза НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40. Тел.: 8 (495) 939-54-12. E-mail: vaniush@belozersky.msu.ru.

About the authors:

Shilovsky Grigoriy A. – Research Scientist, Division of Molecular Basis of Ontogenesis, A.N. Belozersky Institute of Physical-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Lenin hills, 1, p. 40. Phone: 8 (495) 939-54-12, e-mail: gregory_sh@list.ru

Ashapkin Vasily V. – Doctor Habil in Biology, Senior Research Scientist, Division of Molecular Basis of Ontogenesis, A.N. Belozersky Institute of Physics-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University. 119234, Moscow, Lenin hills, 1, p. 40. Phone: 8 (495) 939-35-01. E-mail: ashapkin@genebee.msu.ru

Linkova Natalia S. – Doctor Habil in Biology, Senior Research Scientist, St-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology. St-Peterburg, 197110, Dynamo Ave., 3. E-mail: linkova@gerontology.ru, Fax: + 7 (812) 230-0049

Khavinson Vladimir K. – Corresponding Member of RAS, Director of St-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology. St-Peterburg, 197110, Dynamo Ave., 3. E-mail: khavinson@gerontology.ru. Fax: + 7 (812) 230-0049

Vaniushin Boris F. – Corresponding Member of RAS, Head of Division of Molecular Basis of Ontogenesis, A.N. Belozersky Institute of Physical-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University. 119991, Moscow, Lenin hills, 1, p. 40. Phone: 8 (495) 939-54-12. E-mail: vaniush@belozersky.msu.ru

АНТИВОЗРАСТНАЯ МЕДИЦИНА: ТРЕБОВАНИЯ К ГЕРОПРОТЕКТОРАМ ДЛЯ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Г.А. Шиловский^{1,2}, Т.С. Путяткина^{2*}, В.В. Ашапкин¹, Е.П. Минина¹, Любецкий В.А.³, Б.Ф. Ванюшин¹

¹ Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Институт проблем передачи информации РАН, Москва, Россия

Измерение вариации имеет большое значение для изучения устойчивости изучаемых патологических явлений в старшем возрасте. Так как уравнение Гомпертца недостаточно точно описывает смертность в пожилых возрастах, для лечения больных пожилого возраста очень важно не только вычислить среднюю смертность, но и изучить ее устойчивость во времени и размер флуктуации, показателем которых является коэффициент вариации продолжительности жизни (КВ_{пж}). Чтобы решить данную проблему, мы обратились к методу, описанному А.В. Халаявкиным [1], основанному на рассмотрении когорты, стареющих по закону Гомпертца, но различных по скорости старения. Учитывая размах показателей относительно средней величины, КВ выявляет характер рассеяния отдельных значений признака вокруг этих центров, способствуя выявлению различий в действии геропротекторов. Мы обнаружили, что в популяциях с одинаковой максимальной ПЖ наблюдается значительный разброс по гетерогенности ПЖ: по-видимому, смертность зависит не только от «естественного» старения, но и от других факторов, в первую очередь, болезней. Оценка распределения ПЖ дает важную информацию о том, является ли исследуемый препарат лекарством от той или иной болезни или геропротектором, особенно в условиях, когда контрольная и опытная когорты мало различаются по максимальной ПЖ. В целом изучение параметров кривых выживания людей в пожилом возрасте и долгожителей дает информацию о влиянии геропротекторов и образа жизни, а также может служить фундаментальной основой при разработке рекомендаций для клинических и лабораторных исследований.

Ключевые слова: старение, продолжительность жизни, кривые выживания, уравнение Гомпертца, коэффициент вариации, модели старения

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ANTI-AGING MEDICINE: REQUIREMENTS FOR GEROPROTECTORS FOR AGED PERSONS

G.A. Shilovsky^{1,2*}, T.S. Putyatina², V.V. Ashapkin¹, E.P. Minina¹, V.A. Lyubetsky³, B.F. Vanyushin¹

¹ Belozersky Research Institute of Physical-and-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ Kharkevich Institute of the Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Measurements of variation are of a great importance for studying stability of pathological phenomena in the older age. Since the Gompertz equation does not accurately describe mortality in the elderly, it is very important for treatments of elderly patients not only to calculate the average mortality, but also to study its stability over time and the fluctuation scale; those parameters are described by the