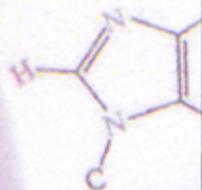


**Институт биологии
Коми научного центра УрО РАН**



**Международная конференция
«Генетика продолжительности
жизни и старения»**

**г. Сыктывкар, Республика Коми
12-15 апреля 2010 г.**



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ КОМИ НЦ Уро РАН
РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО ПРИ РАН
ФОНД «НАУКА ЗА ПРОДЛЕНИЕ ЖИЗНИ»
ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ СТАРЕНИЯ
СЫКТЫВКАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
АГЕНТСТВО РЕСПУБЛИКИ КОМИ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЕ,
СПОРТУ И ТУРИЗМУ

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ГЕНЕТИКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ
И СТАРЕНИЯ

Сыктывкар, 12-15 апреля 2010 г.

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ



ABSTRACTS

Syktывkar, 12-15 April 2010

GENETICS OF LONGEVITY AND AGING
INTERNATIONAL CONFERENCE

Сыктывкар 2010

УДК 575:613.98(063)

Генетика продолжительности жизни и старения: Тезисы докладов Международной конференции. – Сыктывкар, 2010. – 76 с. – (Коми научный центр УрО РАН).

В сборнике опубликованы тезисы Международной конференции «Генетика продолжительности жизни и старения», проводимой Институтом биологии Коми НЦ УрО РАН с 12 по 15 апреля 2010 г. Работы представлены в соответствии с тематическими секциями: «Генетический и эпигенетический контроль продолжительности жизни», «Популяционная гетерогенность продолжительности жизни. Половой диморфизм продолжительности жизни», «Средовые модификаторы старения», «Геропротекторы, адаптогены, биомаркеры старения», «Математическое моделирование и эволюция процессов старения».

Редколлегия

д.б.н. А.А. Москалев, к.б.н. А.И. Таскаев, к.б.н. М.В. Шапошников



Проведение конференции поддержано Российским фондом фундаментальных исследований. Грант № 10-04-0620-г

ISBN 978-5-89606-413-8

© Коми научный центр
Уральского отделения РАН, 2010

ПРЕДИСЛОВИЕ

12-15 апреля 2010 г. в Институте биологии Коми НЦ УрО РАН впервые в России проводится Международная конференция «Генетика продолжительности жизни и старения».

Для обсуждения актуальных проблем генетики продолжительности жизни и механизмов старения собираются более 80 геронтологов и генетиков, среди которых как начинающие исследователи, так и ведущие специалисты из восьми стран и 25 городов России, Ближнего и Дальнего Зарубежья.

В настоящем сборнике представлены результаты работ, посвященных таким перспективным проблемам генетики и геронтологии, как поиск генов долгожительства у модельных объектов и человека, выяснение генетических механизмов влияния на скорость старения факторов внешней среды (качества пищи, светового и температурного режимов, радиации), математическое моделирование процессов старения и условий долголетия, выявление маркеров биологического возраста и негенетических методов вмешательства в процессы старения.

Тезисы публикуются в авторской научной редакции. Редакционная коллегия позволила себе лишь техническое редактирование присланных текстов.

Оргкомитет

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

КАНЦЕРОГЕНЕЗ И СТАРЕНИЕ

В.Н. Анисимов

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия

E-mail: aging@mail.ru

В докладе рассматриваются современные представления о механизмах возрастного увеличения частоты развития злокачественных новообразований у человека и животных. Установлено, что с возрастом чувствительность тканей к инициации опухолевого процесса может как уменьшаться, так и увеличиваться, однако старческий 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. Выявлена и охарактеризована роль возрастной динамики активности ферментных систем, метаболизирующих канцерогены, систем репарации ДНК, пролиферативной активности тканей-мишеней в изменениях их чувствительности к иницирующему действию канцерогенных агентов различной природы (химических, радиационных, гормональных). Показано, что развивающиеся по мере старения в организме гормонально-метаболические и иммунологические нарушения способствуют промоции канцерогенеза. Установлено, что в тканях организма с возрастом накапливаются клетки, подвергшиеся случайным воздействиям канцерогенных агентов и прошедшие, в соответствии с многостадийной моделью канцерогенеза, более чем одну стадию на пути к ее полной малигнизации. Воздействие канцерогенов поздних стадий и опухолевых промоторов на такие клетки у старых животных неизменно вызывает новообразования в тканях-мишенях с большей частотой и с более коротким латентным периодом, чем у мо-

лодых животных. В серии исследований с синтетическим аналогом тимидина 5-бромодезоксиуридином установлено, что одного повреждения ДНК достаточно для инициации опухолевого процесса и ускорения процесса старения *in vivo*. Полученные результаты являются существенным аргументом в поддержку мутационной теории канцерогенеза и мутационной теории старения. При исследовании кинетических параметров старения популяций и развития опухолей у их предшественников выявлена прямая корреляция между типом замедления старения, вызываемого в ней тем или иным геропротектором, и его влиянием на возникновение новообразований. Показано, что вещества, отодвигающие начало старения популяции в целом на более поздний возраст, увеличивают латентный период развития опухолей, не изменяя существенно частоту их возникновения. Средства, замедляющие скорость старения популяции, уменьшают частоту и увеличивают латентный период развития новообразований, тогда как при воздействии агентов, ускоряющих старение популяции, закономерно наблюдается увеличение частоты развития опухолей и ряда других заболеваний.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

А.И. Божков, Е.М. Климова

НИИ биологии Харьковского национального университета

им. В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

E-mail: bozhkov@univer.kharkov.ua

Ключевым вопросом геронтологии по-прежнему остается исследование генетических механизмов старения. Интенсивное развитие генетики старения и накопление неоспоримых данных в пользу ведущей роли генов в старении пока не дали объяснений механизмов старения. Так как о старении мы судим по проявлению ответных реакций на ряд факторов, то мы делаем акцент на исследование механизмов формирования возрастзависимых адаптационных проявлений, а не старения как такового.

В настоящей работе осуществляли количественную оценку уровня экспрессии генома у двух генетических линий крыс, которые различались по продолжительности жизни и способности генетических систем этих животных к адаптационным перестройкам гепатоцитов в ответ на частичную гепатэктомию. Было обнаружено, что у короткоживущих крыс линии Август, раньше наблюдалось снижение пролиферативной активности клеток печени

по сравнению с крысами Вистар. Однако эти возрастзависимые изменения скорости пролиферации клеток печени могут быть отнесены к «обратимым» изменениям, так как после частичной гепатэктомии скорость синтеза ДНК увеличивалась у крыс линии Вистар в 42 раза и 32 – у линии Август через 22 ч после операции. Необходимо отметить, что с возрастом смещался пик наступления синтеза ДНК после операции на более ранний период по сравнению с одномесячными животными. Такие «смещения» были характерны как для Вистар, так и для Август.

Определение скорости синтеза быстрообменивающейся РНК хроматина выявило, что возрастное снижение этого показателя имело различный характер в клетках печени крыс линии Вистар и Август. Так, если у одномесячных крыс Август скорость синтеза РНК была в 2.2 раза ниже таковой крыс Вистар, а в 3 мес. – в восемь раз, то в 12 мес., напротив, у них этот показатель превосходил Вистар в 2.2 раза.

Однако самые контрастные изменения между крысами Август и Вистар проявлялись в скорости транспорта вновь синтезированных РНК, причем с возрастом этот показатель не уменьшался, а напротив, увеличивался одинаково у Вистар и Август. У крыс Вистар и Август выявлялись небольшие различия в индукции транспорта РНК из ядра в цитоплазму, причем он был в большей степени выражен для крыс линии Август.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что в процессе формирования адаптивного ответа на частичную гепатэктомию главную роль играют эпигенетические факторы, которые функционируют на всех уровнях проявления генов.

РАЗЛИЧИЯ В МЕХАНИЗМАХ УКОРОЧЕНИЯ ТЕЛОМЕР В МИТОТИЧЕСКИХ И ПОСТМИТОТИЧЕСКИХ КЛЕТКАХ И ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ТАКИХ МЕХАНИЗМОВ НА СКОРОСТЬ СТАРЕНИЯ ЭТИХ КЛЕТОК

А.А. Грач

Хмельницкая областная больница, г. Хмельницкий, Украина

E-mail: andry_gr@mail.ru

В работе проведен анализ механизмов укорочения теломер, среди которых выделены: концевая недорепликация, концевая недорепарация и нарушение целостности ДНК теломер повреждающими агентами. Рассмотрены экспериментальные данные и изложены теоретические основы различий механизмов укорочения

теломер в митотических и постмитотических клетках. Выяснено, что в постмитотических клетках теломеры укорачиваются вследствие концевой недорепарации, а в митотических – из-за концевой недорепликации и недорепарации. Выдвинуто предположение, что при умеренно высоких дозах повреждающих агентов скорость укорочения теломер клеток обоих типов будет увеличиваться вследствие увеличения частоты концевых недорепликаций и недорепараций, что в соответствии с теломерной теорией старения, в свою очередь, приведет к увеличению скорости старения таких клеток. На тканевом уровне действие умеренно высоких доз повреждающих агентов будет проявляться в увеличении скорости изнашивания ткани. Такое изнашивание будет выражаться больше в тканях, представленных митотическими клетками, по сравнению с тканями, представленными постмитотическими клетками, что будет следствием увеличения частоты делений клеток в ответ на повреждения и гибель клеток такой ткани, и чего не будет в нормальных условиях. Также показано, что на этапе клеточного старения в обоих типах клеток, а также в некоторой мере на этапе репликативного старения у митотических клеток, важную роль в укорочении теломер играет их непосредственное повреждение неблагоприятными факторами. Кроме того, в работе отмечено, что скорость старения отдельно взятых митотических клеток превышает скорость старения постмитотических клеток, что можно объяснить тем, что процесс концевой недорепликации способен нанести больше вреда теломерам, чем процесс концевой недорепарации. В то же время показано, что при нормальных условиях ткань, представленная митотическими клетками, имеет меньшую скорость старения по сравнению с тканью, представленной постмитотическими клетками, что связано с неспособностью к делению и обновлению своей ткани новыми клетками в последнем случае.

ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ ОСТАТКОВ 5-МЕТИЛЦИТОЗИНА В КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Е.В. Громенко, О.В. Шпанченко, О.А. Донцова
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
г. Москва, Россия
E-mail: lenagromenko@yandex.ru

Активное деметилирование ДНК у млекопитающих необходимо для развития организма, формирования иммунного ответа и памяти, а также может приводить к возникновению различных

болезней. Глобальное деметилирование наблюдается в отцовском пронуклеусе в эмбрионах мышей, крыс, свиней, коров и человека, а также в их гоноцитах. Оно обеспечивает эпигенетическое репрограммирование и специфическую экспрессию генов. Кроме того, деметилирование ДНК сопутствует клеточному старению, при этом степень деметилирования в разных тканях отличается – в ткани мозга у крыс она выше, чем в ткани печени. Также содержание 5-метилцитозина в ДНК с возрастом уменьшается в клетках легких и фибробластов кожи, причем для последних известна связь деметилирования со снижением возможности роста в культуре.

Очевидно, что деметилирование ДНК играет огромную роль в жизнедеятельности клетки, при этом механизм и участники этого процесса у млекопитающих до сих пор не установлены. Целью настоящей работы являлось изучение механизма деметилирования ДНК в клетках млекопитающих.

С помощью реакции удлинения праймера, MALDI MS и расщепления ДНК тимин-ДНК-гликозилазой было показано, что обработка модельных метилированных ДНК-дуплексов ядерными экстрактами клеток линий CHO, HeLa и Skov3 приводит к дезаминированию остатков 5-метилцитозина. Клеточные линии CHO, HeLa и Skov3 являются производными от раковых клеток, в которых, как известно, наблюдается глобальное деметилирование всего генома. Возможно, наблюдаемое в результате обработки ядерными экстрактами клеток этих линий дезаминирование 5-метилцитозина является первой стадией процесса деметилирования ДНК у млекопитающих.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ТЕЛОМЕРАЗНОГО КОМПЛЕКСА

**М.Э. Зверева, Н.А. Логвина, О.С. Щуберneckая, Е.М. Смекалова,
Д.А. Скворцов, М.П. Рубцова, О.А. Донцова**
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
г. Москва, Россия

Длина теломер является широко распространенным маркером старения клетки. Теломераза является ключевым компонентом системы поддержания длины теломер. Особенности регуляции как самого фермента, так и системы его биогенеза играют ключевую роль в функционировании теломеразного комплекса на теломере. В докладе будут обсуждены как аспекты, касающиеся работы теломеразного комплекса в разных организмах, так и связь активности теломеразы со старением клетки.

СОПРЯЖЕННЫЙ С РАЗВИТИЕМ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ РЕПАРАЦИИ ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЙ

О.В. Квитко

Институт генетики и цитологии НАНБ, г. Минск, Беларусь

E-mail: o.kvitko@igc.bas-net.by

Причины огромной межвидовой вариации продолжительности жизни, включая феномен видов с пренебрежимо медленным старением (*negligible senescence*), остаются практически неизученными. Напротив, значительные успехи достигнуты в понимании детерминации долговечности разных индивидуумов в пределах вида. Это связано с тем, что для исследования внутривидовой вариации применим экспериментальный подход, основанный на поиске и анализе работы генов, мутации в которых влияют на темп старения. Замедляющие старение и продлевающие жизнь мутации часто повышают резистентность к стрессам, обусловленную усилением ряда процессов, включая антиоксидантную защиту, деградацию поврежденных белков с помощью шаперонов и репарацию ДНК. Важен вывод об эволюционном консерватизме геронтогенов. Например, инсулиноподобный сигналинг (IGF-1) у млекопитающих в целом сходен с регуляцией метаболизма глюкозы у дрожжей. В то же время ясно, что огромные межвидовые различия в скорости старения лишь в небольшой степени могут быть объяснены эволюционным усилением защиты от стрессов. В соответствии с предложенной мной развитой теорией омоложения замедление старения в эволюции происходило в основном не путем изменчивости геронтогенов, а благодаря «автоматическому» продлению работы особого механизма восстановления (репарации) при увеличении периода развития и роста организма. Этот механизм заключается в том, что морфогены – белки, управляющие развитием и ростом (например, белки WNT), одновременно (плейотропно) активизируют процессы ревертирования (репарации), являющиеся главной причиной старения эпигенетических ошибок (эпимутаций), представляющих собой изменения метилирования цитозина в ДНК и модификации гистонов хроматина. После завершения развития и роста продукция морфогенов затухает, и возрастные нарушения накапливаются. Об этом свидетельствуют корреляция продолжительности жизни видов с периодом развития и роста и непрекращающийся рост тела у видов с пренебрежимо медленным старением. Таким образом, указанный природой основной способ продления жизни – это продолжение развития,

которое в случае человека может заключаться не в изменении структуры или увеличении размеров тела, а в совершенствовании работы мозга.

ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VIVO* РОЛИ РЕПАРАЦИИ ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК В РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОМ УЛУЧШЕНИИ КАЧЕСТВА И УВЕЛИЧЕНИИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ МЫШЕЙ

Д.Ю. Клоков, Р.Р. Манта, М. Блимки, Р.Е.Д. Митчел
Лаборатория Чок Ривер, Атомная Энергетика Канады Лимитед,
г. Чок Ривер, Онтарио, Канада
E-mail: klokovd@aecl.ca

Одним из главных факторов, определяющих продолжительность и качество жизни, является развитие онкозаболеваний. Радиационно-индуцированный процесс онкогенеза у стареющих мышей является одной из экспериментальных моделей исследования механизмов старения. Наряду с этим известно, что низкоинтенсивное воздействие радиацией обладает геропротекторными свойствами. В наших ранних исследованиях на мышах, используя данный экспериментальный подход, показано, что малые дозы хронического и острого гамма-облучения способны отдалять момент возникновения раковых опухолей и увеличивать продолжительность жизни. Мы предположили, что механизмом данного феномена могла бы быть более эффективная репарация критических повреждений ДНК, способных приводить к накоплению хромосомных aberrаций с возрастом. Соответственно, изучали изменения ДНК-репаративного потенциала тканей мышей, облученных малыми дозами гамма-радиации. Использовали маркер двунитевых разрывов ДНК, фосфорилированный гистон H2AX (gamma H2AX), который широко применяется в данном качестве благодаря своему свойству локализоваться в местах разрывов ДНК вскоре после воздействия и исчезать по завершении репарации. Полученные кинетические кривые образования и элиминации gamma H2AX (после дозы 2 Гр) в лимфоцитах селезенки и тимуса мышей (C57Bl/6) показали отсутствие более эффективной репарации в клетках, выделенных из животных, облученных *in vivo* малыми дозами (2 и 10 сГр). Следовательно, наблюдаемые эффекты по улучшению качества и увеличению продолжительности жизни мышей в результате действия низкоинтенсивного гамма-облучения могут быть не опосредованы активацией/улучшением репарации критических повреждений ДНК. В связи с этим, повышенный интерес мо-

гут представлять исследования модуляции потенциала иммунной системы, как механизма геропротекторного свойства низкодозового гамма-облучения.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРИЗНАКОВ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ У КРЫС OXYS: АНАЛИЗ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ПРОФИЛЯ И QTL

О.С. Кожевникова, Е.Е. Корболина, Я.А. Цепилов, Н.Г. Колосова
Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия
E-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

Согласно исследованиям последних лет, линия крыс OXYS (ИЦиГ СО РАН) – уникальная генетическая модель преждевременного старения и связанных с ним заболеваний. Ранее методом QTL-анализа мы провели картирование генетических локусов, ответственных за проявление его основных фенотипических проявлений. У гибридов F2 от скрещивания крыс OXYS с крысами WAG (контроль) были найдены QTLs в срединном (100.6-188.0 Mb) и дистальном участках (188.0-250.4 Mb) первой хромосомы, ассоциированные с развитием катаракты, ретинопатии и характерных особенностей поведения. Для доказательства существования в найденных локусах гена (генов), влияющих на развитие этих признаков, на базе линий крыс OXYS и WAG были построены конгенные линии. Осмотр гибридов бэккросс 11 поколения показал, что перенос 1-го из этих локусов от крыс OXYS в геном крыс WAG вызвал у них развитие катаракты, ключевого признака, по которому проводилась селекция и контролируется ее состояние линии крыс OXYS.

Старение сопряжено с изменением профиля экспрессируемых генов. Выявляя потенциальные гены-кандидаты, с которыми может быть ассоциировано преждевременное старение, сравнили уровень экспрессии 12 тыс. генов (микроэрэй-анализ, Shanghai Biochip.) в хориоретинальном комплексе и гиппокампе крыс OXYS и Wistar (контроль). Установлено, что в возрасте 20 дней у крыс OXYS в два и более раз изменена экспрессия 132 транскриптов в хориоретинальном комплексе и 210 – в гиппокампе. В возрасте 3 мес. таких генов было 151 и 247 соответственно. Среди них наиболее представлены функциональные группы (*gene ontology*, $p < 0.01$) ответа на стресс, метаболизма липидов, развития нервной системы, передачи нервного импульса, регуляции апоптоза, дифференцировки эпителиальных клеток, регуляции транскрипции,

активации лимфоцитов, ядерного транспорта. В целом характер изменений экспрессии генов указывает на связь преждевременного старения крыс OXYS с гипоксией и нарушениями энергетического метаболизма. При этом отсутствовали гены, выбранные в качестве кандидатов QTL. Возможно, межлинейные различия в экспрессии мРНК этих генов формируются в другом возрасте или они не регулируются на транскрипционном уровне.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 08-04-00722).

**ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ДЛИНЫ
ТЕЛОМЕРНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ДНК
У НЕКОТОРЫХ ПЛАНАРИЙ
(PLATHELMINTHES, TURBELLARIA, TRICLADIDA) ОЗЕРА БАЙКАЛ**

А.Г. Королева, С.В. Кирильчик, О.А. Тимошкин

Лимнологический институт СО РАН, г. Иркутск, Россия

E-mail: kir@lin.irk.ru

В последнее время возрос интерес к изучению структуры терминальных районов хромосом (теломер) в связи с их вероятным участием в процессах старения клетки. Существуют данные, подтверждающие корреляцию продолжительности жизни (ПЖ) разных организмов с размером их теломер: с каждым клеточным делением теломеры укорачиваются. Однако у некоторых организмов такой корреляции не обнаруживается, например, у сосны *Pinus longaeva* или у долгоживущих черепаха. Целью данной работы явилось определение корреляции изменения длины теломер с ПЖ у планарий оз. Байкал. Длина тела этих организмов положительно коррелирует с возрастом: чем планария крупнее, тем она старше. Нами исследовано 10 видов планарий, которые имеют разные размеры и находятся в разной степени родства. Для определения длины теломер использовали различные молекулярные методы – рестрикцию ДНК эндонуклеазами, которые не имеют сайтов рестрикции в теломерных районах, ПЦР, гель-электрофорез, Саузерн-блоттинг, гибридизацию с теломерными зондами, мечеными биотином, детекцию с использованием щелочной фосфатазы и др. Было обнаружено, что длина теломер у байкальских планарий варьирует от 25 до 50 тпн и не зависит от длины тела, т.е. от возраста планарии. Как у видов-гигантов, так и у видов с нормальной длиной тела длина теломер имела близкие значения. Например, у *Baikalop-lana valida*, которая может достигать 40 см, и у *Baikalobia copulatrix*, вырастающей до 2 см, длина теломер составила в среднем

50 тпн. Однако была выявлена необычная закономерность – у короткоживущих видов с длиной тела 2-3 см длина теломер в процессе онтогенеза уменьшалась, как у большинства организмов, в том числе и у человека, а у потенциально долгоживущих видов-гигантов она оставалась либо неизменной, либо немного увеличивалась. Так, у небольшого вида *Baikalobia guttata* особи в размерном ряду 0.5, 1 и 2 см имели длину теломер 40, 30 и 25 тпн, соответственно. У гиганта *Soroceles hepatizon* особь размером 2 см имела теломеры длиной 22 тпн, а особь размером 7 см имела более длинные теломеры – 25 тпн. Таким образом, полученные нами данные согласуются с данными, известными для других организмов-долгожителей. Это еще раз подтверждает существование непосредственной связи динамики длины теломер с процессами старения и ПЖ.

Исследования частично поддержаны интеграционными проектами СО РАН № 37 и 49.

СОВРЕМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИСЕКЦИИ ФУНКЦИИ У *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Л.В. Омелянчук

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия
E-mail: ome@bionet.nsc.ru

В классической генетике для изучения функции гена применялись селективные процедуры детекции мутаген-индуцированных мутаций с последующим делеционным картированием. Морфологические фенотипы летальных мутаций могли быть исследованы при получении гомозиготных по мутации мозаичных клонов. В настоящее время спектр возможностей для такого исследования существенно расширен за счет применения генно-инженерных конструкций.

В докладе описываются конструкции, которые позволяют изучать паттерн экспрессии гена в норме («энхансерная ловушка») и в условиях эктопической экспрессии (GAL-UAS система и EP конструкции), исследовать локализацию белка в клетке путем связывания его с репортерным GFP белком («белковая ловушка»). Рассмотрено применение FLP-FRT содержащих конструкций, которые позволяют решать несколько различных задач: формирование мозаичных клонов для выяснения функции изучаемого гена в тканях и определения его клеточной автономности, получение ге-

номных делеций, границы которых определяются с точностью до нуклеотида, осуществление направленного мутагенеза. РНК-интерференционные конструкции предназначены для «выключения» гена на уровне трансляции в определенной ткани, что позволяет выявлять тканеспецифические эффекты изучаемого гена.

В докладе также рассмотрены системы для выявления взаимодействия белков: дрожжевая дигибридная система, фаговый дисплей и FRET между спектрально сдвинутыми GFP-химерными белками. Последняя система позволяет детектировать физическое взаимодействие белков непосредственно в клетке.

СУЩЕСТВУЮТ ЛИ «ГЕНЫ СТАРЕНИЯ»?

Е.Г. Пасюкова

Институт молекулярной генетики РАН, г. Москва, Россия

В докладе будут суммированы данные о генетическом контроле продолжительности жизни и старения на примере дрозофилы и других эукариотических организмов, выделены наиболее важные метаболические пути, генетическая модификация которых приводит к изменению продолжительности жизни, и их связь с некоторыми теориями старения. Изложено представление о патологической и естественной генетической изменчивости продолжительности жизни и генетических механизмах возникновения старения в процессе эволюции. Рассмотрена и роль нервной системы и генов, регулирующих ее развитие и функционирование, в контроле продолжительности жизни. Ряд положений доклада будет проиллюстрирован экспериментальными данными, полученными в лаборатории геномной изменчивости Института молекулярной генетики РАН.

ВЛИЯНИЕ СВЕРХЭКСПРЕССИИ ГЕНА *D-GADD45* НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Е.Н. Плюснина¹, Д.О. Чернышова², И.О. Велегжанинов¹,
В.Н. Мезенцева², А.А. Москалев¹

¹Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

E-mail: kateplusnina@gmail.ru

²Сыктывкарский государственный университет, г. Сыктывкар, Россия

Группа белков GADD45 вовлечена в цепь реакций клетки и организма на воздействие экзогенных и эндогенных факторов и участвует в распознавании повреждений ДНК, задержке клеточ-

ного цикла, апоптозе и эксцизионной репарации ДНК. Мы предположили, что сверхактивация данного гена окажет влияние на устойчивость организма к негативным воздействиям среды и приведет к изменению продолжительности жизни. Цель данной работы – изучить влияние сверхэкспрессии гена *D-GADD45* на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*.

Показано, что конститутивная сверхэкспрессия гена *D-GADD45* в нервной системе приводит к значительному увеличению как средней, так и максимальной продолжительности жизни самцов и самок дрозофилы без снижения плодовитости и нервно-мышечной активности. Сверхэкспрессия гена *D-GADD45*, вероятно, привела к более эффективному обнаружению и устранению повреждений ДНК, вызванных физиологическими процессами и спонтанными факторами среды. Это предположение подтверждает достоверное снижение уровня повреждений ДНК в центральной нервной системе у личинок со сверхэкспрессией изучаемого гена по сравнению с особями без сверхэкспрессии.

**ГЕН SHUTTLE CRAFT (STC),
НЕОБХОДИМЫЙ ДЛЯ НОРМАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ МОТОНЕЙРОНОВ,
КОНТРОЛИРУЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ
DROSOPHILA MELANOGASTER**

А.В. Симоненко, Н.В. Рощина, Е.Г. Пасюкова
Институт молекулярной генетики РАН, г. Москва, Россия

Ген *shuttle craft (stc)* кодирует транскрипционный фактор РНК-полимеразы II и необходим для нормального развития мотонейронов. Ранее было показано, что *stc* является геном-кандидатом, участвующим в контроле продолжительности жизни (ПЖ) самок дрозофилы. Чтобы получить прямое доказательство участия *stc* в контроле ПЖ, было описано влияние на ПЖ инсерционной мутации в гене *stc* и ее реверсий. В работе использована линия w^{1118} без инсерции, линия w^{1118} с инсерцией вектора P{SUPor-P} в 5' нетранслируемую область гена *stc* (мутация $stc^{KG01230}$) и полученные из нее пять линий с реверсией маркерного фенотипа и чистым вырезанием вектора из сайта инсерции. Самцы w^{1118} и $stc^{KG01230}$ не отличались по ПЖ. Средняя ПЖ девственных самок $stc^{KG01230}$ была значительно больше ($P = 0.0001$), а скрещенных самок $stc^{KG01230}$ значительно меньше ($P = 0.0001$), чем у соответствующих контрольных самок. Таким образом, эффект мутации зависит от пола

и репродуктивного статуса мух. Анализ кривых выживания и смертности девственных самок указывает на то, что мутация *stc*^{KG01230} замедляет старение. ПЖ девственных и скрещенных самок линий-ревертантов не отличалась от ПЖ самок контрольной линии и достоверно отличалась ($P = 0.0001$, $P = 0.0001$) от ПЖ самок *stc*^{KG01230}.

Для подтверждения механизма действия мутации на ПЖ была определена экспрессия гена *shuttle craft* у мух разных возрастов. Количество мРНК *stc* у самок *stc*^{KG01230} в возрасте 20 дней оказалось ниже, чем у контрольной линии и линий ревертантов. Однако, в отличие от них, у мутантной линии не наблюдается обычного снижения экспрессии гена *shuttle craft* с возрастом, вследствие чего в возрасте 60 дней относительное количество мРНК у самок мутантной линии оказывается выше, чем у линий, не содержащих мутации.

Таким образом, мутация *stc*^{KG01230}, вызывающая изменение экспрессии гена *shuttle craft*, является причиной изменения ПЖ.

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА ТЕЛОМЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО УНИВЕРСАЛЬНОГО ОНКОМАРКЕРА

Д.А. Скворцов¹, М.Э. Зверева¹, М.П. Рубцова¹, Л.И. Короленкова²,
Л.С. Павлова², Ф.Л. Киселев², О.А. Донцова¹

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
г. Москва, Россия

E-mail: skvorratd@mail.ru

² НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Россия

Теломераза это – рибонуклеопротеин, который удлиняет концы хромосом, укорачивающиеся при репликации ДНК-теломеры. Основными компонентами теломеразы являются обратная транскриптаза и матричная РНК. Клетки без активной теломеразы живут лишь 50-80 поколений. При этом большинство современников не доживает до этого теоретического предела. Теломераза активна в большинстве раков (80-90%), а в большинстве нормальных клеток человека она не активна.

В работе исследована активность теломеразы на различных этапах онкотрансформации поражений шейки матки и затронут ряд методических вопросов.

Опухоли шейки матки являются одними из наиболее распространенных. Было проведено определение теломеразной активности в ряде поражений шейки матки. Оказалось, что теломераза

активна во всех опухолях шейки матки и в части предопухолевых поражений шейки матки. Таким образом, активация теломеразы – это потенциальный маркер для ранней диагностики рака шейки матки.

Кроме опухолей шейки матки мы протестировали ряд опухолей почки и легкого, которые также относятся к числу распространенных онкологических заболеваний. Наличие теломеразной активности при анализе опухолевых образцов почек и легкого в условиях, аналогичных раку шейки матки, говорит о широкой применимости метода и о возможности переноса методики пробоподготовки.

В настоящее время при сравнении встречаемости теломеразной активности при онкозаболеваниях возникает вопрос сравнения результатов, полученных различными методами. В подавляющем большинстве работ, посвященных определению теломеразной активности, используется метод TRAP (Telomerase repeat amplification protocol). Более ранние исследования, как правило, проводились с использованием радиоактивной метки, в то время как более новые – с флуоресцентной. И на экстрактах клинических материалов эти варианты метода не сравнивались. Серия образцов поражений шейки матки была исследована двумя модификациями TRAP-теста. Они обладают практически одинаковой чувствительностью, и результаты, полученные обоими вариантами метода, могут сравниваться между собой.

ТЕЛОМЕРАЗА ДРОЖЖЕЙ *HANSENULA POLYMORPHA*

Е.М. Смекалова, М.Э. Зверева, О.А. Петрова, О.А. Донцова
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
г. Москва, Россия

E-mail: esmekalova@yahoo.com

Теломераза – сложный рибонуклеопротеидный комплекс, основными компонентами которого являются матричная РНК и белок – теломеразная обратная транскриптаза. Этот фермент компенсирует укорочение хромосом в результате проблемы концевой недорепликации, возникающей при делении клеток эукариотических организмов. Таким образом, теломераза обеспечивает сохранность генетического материала. Известно, что нарушение регуляции теломеразы имеет непосредственное отношение к возникновению раковых опухолей. Кроме того, теломераза участвует в процессах клеточного старения (сенесценса), апоптоза и дифференци-

ации клеток, поэтому исследования, направленные на изучение структуры и функции теломеразы, являются чрезвычайно актуальными на сегодняшний день.

Основной проблемой в исследовании компонентов теломеразного комплекса является их нестабильность и, как следствие, трудность выделения. Известно, что белки и нуклеиновые кислоты термостабильных организмов обычно более структурированы и устойчивы, чем их нетермостабильные аналоги. В связи с этим в качестве объекта исследования данной работы выбраны термотолерантные дрожжи *H. polymorpha*.

В данном организме впервые была детектирована теломеразная активность, результаты позволяют говорить о непротективном характере фермента. На основании экспериментов по детекции теломеразной активности с использованием олигонуклеотидов различной длины и состава идентифицирован теломерный повтор дрожжей *H. polymorpha*.

В рамках данной работы также идентифицирована каталитическая субъединица теломеразы *H. polymorpha* (*hpTERT*). Полученная нами генно-инженерная конструкция содержит ген *hpTERT*, слитый с S- и His-тагами, что обеспечивает выделение и очистку рекомбинантного белка из *E. coli* с высокой эффективностью. Впервые детектирована обратнo-транскриптазная активность *hpTERT* в системе, собранной из очищенных компонентов: рекомбинантного белка и ДНК-РНК дуплекса, моделирующего взаимодействие теломеры и матричного участка теломеразной РНК. Таким образом, создана *in vitro* система детекции обратнo-транскриптазной активности рекомбинантной каталитической субъединицы теломеразы дрожжей *H. polymorpha*.

СНИПЫ В ТРЕТЬЕМ ПОЛОЖЕНИИ КОДОНОВ ПРАКТИЧЕСКИ НЕ ВСТРЕЧАЮТСЯ В ГЕНАХ, ДЕТЕРМИНИРУЮЩИХ МУТАНТНЫЕ БЕЛКИ

В.В. Соколик

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины,
г. Харьков, Украина

E-mail: sokolik67@rambler.ru

Теория накопления мутаций (Mutations accumulation theory) в качестве предпосылок возникновения старения организма предусматривает увеличение с возрастом частоты генетических мутаций, которые остаются в генофонде популяции. Поэтому особый

интерес представляют снипы – single nucleotide polymorphism (SNP) в генах белков, агрегация которых обуславливает основные возраст-зависимые конформационные болезни. Речь идет о β -амилоидном пептиде (болезнь Альцгеймера), α -синуклеине (болезнь Паркинсона) и хантингтоне (хорея Хантингтона).

Цель работы – выявление причин специфического распределения SNP между нуклеотидами триплетов в нуклеотидных последовательностях, детерминирующих эти белки.

В Protein Data Bank присутствует информация о всех известных в настоящее время мутациях для изучаемых белков (файлы UniProtKB/Swiss-Prot P05067 (A4_HUMAN), P37840 (SYUA_HUMAN) и P42858 (HD_HUMAN)). Обращает на себя внимание, что снипы в кодонах генов известных мутантных белков распределяются преимущественно в дуплете первых двух нуклеотидов триплета, ответственных за вариант аминокислотного остатка, и практически не встречаются в третьем нуклеотиде, что говорит о ведущей роли этого нуклеотида в обеспечении функциональности белка и жизнеспособности организма в целом.

При обсуждении аминокислотной последовательности белка из представления о его первичной структуре невольно ускользает рассмотрение пептидных связей между аминокислотными остатками. Введение понятия конфигурации пептидной связи (КПС) в качестве основного, кодируемого в геноме третьим нуклеотидом кодонов, элемента пространственной структуры белка решает эту проблему. Правая (R), нулевая (0) и левая (L) конфигурации пептидной связи образуют ротамерные варианты в композиции смежных аминокислотных остатков. При этом повторение в полипептиде R-конфигурации пептидной связи заставляет его аминокислотную цепочку сворачиваться в правую спираль без какого-либо дополнительного участия боковых цепей аминокислотных остатков; повторение 0-конфигурации – в β -тяж, а повторение L-конфигурации – в левую спираль. Чередование R-, 0- и L-конфигураций пептидных связей обуславливает неупорядоченный участок аминокислотной цепи.

Автором данного исследования составлена таблица генетического кода пространственной структуры белка, использование которой дало возможность по детерминирующей нуклеотидной последовательности построить структурные шаблоны, а также декодировать положение фрагментов вторичной структуры интересующих нас белков. Показано, что мутации не могут оказывать влияние на пространственную структуру белков: они лишь влияют на адекватное функционирование этих белков. Локальное изменение пространственной структуры белка, вызванное SNP в третьем по-

ложении триплета нуклеотидов, привело бы к изменению конфигурации пептидной связи в композиции смежных аминокислотных остатков и повлекло бы за собой необратимую инактивацию белка. Кроме этого, мутантные формы рассмотренных в данном исследовании белков приобретают не свойственную им повышенную способность к агрегации, что и является причиной таких медленно развивающихся наследственных патологий накопления, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или хорея Хантингтона.

ВЛИЯНИЕ СВЕРХЭКСПРЕССИИ ГЕНА *PARP-1* НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ *DROSOPHILA MELANOGASTER*

М.В. Шапошников, А.А. Москалев

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

E-mail: mshaposhnikov@mail.ru

Поли(АДФ-рибоза) полимеразы-1 (PARP-1) играет ключевую роль в таких связанных со старением процессах, как репарация ДНК, формирование структуры хроматина, сайленсинг генов, поддержание целостности теломер и апоптоз. Ранее Грюб и Бюркл (1992) показали, что активность PARP-1 в пермеабелизированных мононуклеарных лейкоцитах периферической крови положительно коррелирует с максимальной продолжительностью жизни у 13-ти видов млекопитающих. Целью настоящей работы является изучение влияния сверхэкспрессии гена *PARP-1* на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*.

В эксперименте использовали трансгенных особей *Drosophila melanogaster*, у которых с помощью системы *GAL4/UAS* индуцировали сверхэкспрессию *PARP-1* в нервной системе на протяжении всего жизненного цикла (конститутивно), или только на стадии имаго (кондиционно). Продолжительность жизни анализировали раздельно у самцов и самок. Эксперимент проводили в двух независимых повторностях.

У самцов сверхэкспрессия *PARP-1* на протяжении всего жизненного цикла не привела к изменению медианной продолжительности жизни в первой повторности эксперимента и вызвала снижение медианной продолжительности жизни (на 17%) во второй повторности. У самок конститутивная сверхэкспрессия *PARP-1* в нервной системе привела к увеличению медианной продолжительности (на 18 и 26%), а также возраста смертности 90%-ной выборки (на 15 и 20%) в обеих повторностях.

Кондиционная активация сверхэкспрессии *PARP-1* в нервной системе имаго самцов вызвала увеличение медианной (на 13-14%) и максимальной продолжительности жизни (на 18%) в обеих повторностях. У самок в первой повторности эксперимента наблюдали статистически значимое увеличение средней, медианной (на 7%) и максимальной продолжительности жизни (на 10%), а также увеличение времени гибели 90%-ной выборки (на 18%). Во второй повторности статистически значимого изменения продолжительности жизни не отмечали.

Таким образом, сверхэкспрессия гена *PARP-1* в нервной системе приводит к увеличению продолжительности жизни *Drosophila melanogaster*. Наблюдается зависимость геропротекторного эффекта от пола и способа индукции экспрессии.

ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БЕЛКА EST3 ТЕЛОМЕРАЗНОГО КОМПЛЕКСА ДРОЖЖЕЙ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*

О.С. Шубернецкая, Ю.С. Шаранов, М.Э. Зверева, О.А. Донцова
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
г. Москва, Россия
E-mail: olgashb_21@yahoo.com

Теломераза является РНК-белковым комплексом, который способен удлинять 3'-концевые участки хромосом путем последовательного добавления теломерных повторов. В состав теломеразного комплекса дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, кроме каталитической субъединицы и теломеразной РНК, входит ряд дополнительных белков. Один из них – белок Est3, который, хотя и не влияет на эффективность работы теломеразы *in vitro*, необходим для удлинения теломер *in vivo*. Данных о функциях этого белка мало. В представленной работе охарактеризована каталитическая активность белка Est3 теломеразного комплекса дрожжей *S. cerevisiae*.

Белок Est3 с дополнительными шестью гистидинами на N-конце был экспрессирован в клетках *E. coli*. Затем белок был выделен методом аффинной хроматографии на Ni-NTA агарозе. В качестве контроля специфичности реакций использовали белок Est3 с заменой D86A, которая ранее была характеризована отсутствием функциональной активности *in vivo*.

Методом спектроскопического определения окрашенного комплекса фосфата с солью молибдена и малахитового зеленого пока-

зано, что белок Est3 способен гидролизовать ГТФ и АТФ, причем более выражена ГТФ-азная активность. Каталитическая активность отсутствовала у Est3 D86A. Отмечено, что скорость гидролиза ГТФ белком Est3 увеличивается в присутствии ионов Mg^{2+} . Были построены зависимости скорости гидролиза ГТФ белком Est3 от ионной силы, pH раствора и температуры, что позволило определить оптимум работы белка Est3 как ГТФазы. Ранее было показано, что Est3 способен связываться с олигонуклеотидами, образующими G-квадруплексы, которые имитируют структуру теломер. В данной работе оценено влияние связывания олигонуклеотидов на скорость гидролиза ГТФ белком Est3. Оказалось, что при связывании с олигонуклеотидами, формирующими G-квадруплексную структуру, наблюдается уменьшение скорости гидролиза, чего не происходит в присутствии неспецифичного А/Т-богатого олигонуклеотида. Полученные данные, а также структурная гомология белка Est3 и TRP1 поддерживают предположение о том, что белок Est3 является одним из двух белков системы, аналогичной системе TRP1-Pot1 человека, которая связывается с ДНК теломер, делает их доступными для дальнейшей работы теломеразного комплекса и обеспечивает процессивность теломеразы.

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ. ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

ВОЗРАСТНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПОПУЛЯЦИИ МАЛОЙ ЛЕСНОЙ МЫШИ В ПЕССИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ ОБИТАНИЯ

Н.Е. Колчева

Институт экологии растений и животных УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия
E-mail: kolcheva@ipae.uran.ru

Проблема адекватной оценки возраста, а также соотношения абсолютного (календарного) и относительного (физиологического) возраста объектов является одной из ключевых в разного рода экологических исследованиях. Это задача не только геронтологическая, но и общеонтогенетическая.

В целом ряде работ, связанных с изучением структурно-функциональной организации сообществ животных, исследователям нужно охарактеризовать демографические параметры популяций, для чего необходимо установить динамику возрастных изменений опорных признаков и выживаемость индивидов, продолжительность жизни структурных групп.

В данной работе в качестве модельной группы рассматривается популяция малой лесной мыши (*Sylvaemus uralensis* Pall.) – вида, обычного на Урале, но играющего здесь, как правило, роль субдоминанта в сообществах, вследствие экологической неоптимальности условий обитания. К особенностям исследования следует отнести индивидуальное прижизненное мечение животных с созданием банка эталонных экземпляров, позволившее преодолеть трудности возрастной диагностики этой группы грызунов и выявить различную скорость возрастных изменений биомаркеров. Проведена оценка динамики возрастных маркеров (общие размеры, зубная система, хрусталик глаза, тимус, репродуктивные органы) в он-

тогенетическом, сезонном и физиологическом аспектах. Рассматриваются случаи несоответствия степени возрастных изменений абсолютному возрасту. Обсуждаются авторегуляторные механизмы демографических трансформаций в популяции, приводящие к постарению или омоложению населения этого представителя подсемейства *Murinae* на разных фазах популяционного цикла, описанные ранее другими авторами только для *Microtinae*. Отмечены отличия в динамике процессов репродукции и удельной смертности, меняющие демографические параметры разных структурно-возрастных групп популяции, имеющие значение в функционировании популяции. Инверсия последовательности поколений, вследствие низкой репродуктивной активности молодняка, по-видимому, является обычным явлением для малой лесной мыши в пессимальных условиях обитания.

Многолетний мониторинг показал, как многоаспектная популяционная гетерогенность поддерживает население на подъемах и спадах численности в состоянии, адекватном конкретным условиям среды в течение длительного времени.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н.А. Малыгина

Российский геронтологический научно-клинический центр Росздрава,
Москва, Россия

E-mail: n.a.malygina@rambler.ru

В России сосудистые заболевания головного мозга занимают второе место (после сердечно-сосудистых заболеваний) среди всех причин смерти населения. Общепринятыми факторами риска развития инсульта являются возраст, артериальная гипертония, патология сердца, курение, сахарный диабет, гемостатические факторы, злоупотребление алкоголем, нарушения липидного обмена, оральные контрацептивы, стеноз сонных артерий. Влияние наследственности на развитие инсульта наиболее выражено у больных молодого возраста и, особенно, для некоторых форм: лакунарного (микроциркуляторного) и атеротромботического, поражающего крупные сосуды. Около 50 наследственных моногенных заболеваний сопровождаются инсультами, для большинства из них инсульт является лишь одним из проявлений заболевания, как например, при болезни Фабри, серповидноклеточной анемии, гомоцистинурии, митохондриальном синдроме MELAS, при других инсульт –

основной симптом. Это CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией), болезнь Мойя-Мойя и др. Для моногенных форм инсульта характерны: низкая частота встречаемости, высокий риск развития инсульта у носителей мутации, высокая вероятность наследования; возможна ДНК-диагностика и необходимо генетическое консультирование. В последние годы картированы гены, мутации в которых приводят к аутосомно-доминантным формам церебральных геморрагий с амилоидозом. Это гены APP, цистатина С и транстеритина. Выявлены наследственные формы церебральных кавернозных мальформаций, приводящих к геморрагическому инульту, и связанные с мутациями генов (CCM1, CCM3 и Krit1). В исландской популяции обнаружен новый фактор риска ишемического инсульта на хромосоме 15q12 – фермент фосфодиэстераза 4D (PDE4D).

При мета-анализе установлена связь мультифакториальных форм ишемического инсульта с генами свертываемости крови: Лейденского фактора Y, протромбина (G20210A), а также метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) и ангиотензинпревращающего фермента (инсерционно-делеционный полиморфизм).

Таким образом, данные о генах, связанных с развитием инсульта, значительно расширяют представления об этиологических механизмах развития инсульта и их необходимо использовать для дифференциальной диагностики и генетического консультирования.

СТАРЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ И ОЦЕНКА ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН

С.С. Мирзоев

Таджикский государственный национальный университет,
г. Душанбе, Таджикистан
E-mail: sajali@mail.ru

В современный период глобализации и мирового финансового кризиса демографический фактор оказывает всестороннее влияние на экономическое, социальное, геополитическое, национальное, культурное и научно-техническое развитие общества. Демографическая ситуация в Таджикистане отличается своими специфическими особенностями. Продолжающееся увеличение численности населения и высокий темп рождаемости, слишком высокая

детская смертность, неэффективная миграционная политика и отрицательное сальдо миграции негативно влияют на структуру и качество населения. В связи с этим большой научный и практический интерес представляют отдельные демографические процессы и тенденции их развития. Улучшение качества населения на данный момент является основной целью демографической политики страны. Снижение детской и младенческой смертности, рост ожидаемой продолжительности жизни и благосостояния населения, сокращение иждивенческой нагрузки и другие факторы приводят к снижению бедности и, безусловно, положительно влияют на благосостояние населения и процесс старения.

Старение населения является результатом длительных демографических изменений, сдвигов в характере воспроизводства населения, в рождаемости и смертности, а также результатом увеличения средней продолжительности предстоящей жизни и уменьшения смертности в старших возрастах. Старение одновременно влияет с экономической и социальной точек зрения. Как и для других демографических процессов, для оценки состояния процесса старения применяется система показателей, который характеризует его различные стороны. Эти показатели можно разделить на структурные, т.е. выражаемые с помощью отношений численности и доли различных возрастных групп населения, и показатели, связанные с возрастом. К последним относятся ожидаемая продолжительность жизни, медианный возраст и средний возраст населения. По мере увеличения доли пожилых людей в населении, средний возраст и медианный возраст повышаются. Для успешного решения вызываемых проблем прежде необходимо ясное понимание изменения возрастного состава населения. Поэтому изменение тенденций развития процесса старения тесно связано с возрастной структурой изменения иждивенческой нагрузки населения. Средняя продолжительность жизни является одним из основных интегральных показателей, характеризующих состояние здоровья населения, качество его жизни, правильное питание, здоровый образ жизни, уровень медицинского обслуживания на данной территории. Величина средней продолжительности жизни населения определяется уровнем смертности от основных причин смерти в данном регионе. Исходя из этого, Всемирная организация здравоохранения рекомендовала рассматривать среднюю продолжительность жизни, как важнейшую медико-демографическую характеристику состояния здоровья населения, поставив основной задачей повышение величины продолжительности предстоящей жизни при рождении.

Мы имеем ту продолжительность жизни, которая адекватна нашему уровню жизни. Иными словами, какова цена человека, таково и здоровье.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ И ДОЛГОЛЕТИЕ ЧЕЛОВЕКА

О.Е. Мустафина, В.В. Паук, Р.Ш. Мустафина, И.А. Туктарова, Т.Р. Насибуллин
Институт биохимии и генетики Уфимского НЦ РАН, г. Уфа, Россия
E-mail: anmareq@mail.ru

С целью исследования молекулярно-генетических основ долголетия человека проведено типирование обширной этнически однородной выборки лиц (татар по этнической принадлежности) в возрасте от года до 109 лет по полиморфным локусам генов параксоназы 1 (*PON1*, 7q21.3-22.1, Q192R, NCBI dbSNP rs662), параксоназы 2 (*PON2*, 7q21.3-22.1, S311C, rs7493), каталазы (*CAT*, 11p13, -262T/C, rs1001179), супероксиддисмутазы 2 (*SOD2*, 6q25.3, A16V, rs4880), глутатионпероксидазы 1 (*GPX1*, 3p21.31, P198L, rs1050450) ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*, 17q23, Alu I/D, rs4646994), аполипопротеина E (*APOE*, 19q13.2, 2059C/T и 2197C/T, rs429358 и rs7412), белка – переносчика эфиров холестерина (*CETP*, 16q21, I405V, rs5882), метионин-сульфоксидредуктазы (*MSRA*, 8p23.1, -402C/T, rs10098474), интерлейкинов 6 (*IL6*, 7p21, -572G/C, rs1800796), 10 (*IL10*, 1q31-q32, -627C/A, rs1800792), 12 (*IL12B*, 5q31.1-q33.1, -1159C/A), фактора некроза опухолей альфа (*TNFA*, 6p21.3, -308G/A, rs1800629), сиртуина 1 (*SIRT1*, 10q21.3, -1138C/T, rs3758391), субъединицы 2 НАДН-дегидрогеназного комплекса митохондриального генома (*MTND2*, 4577G/A). Охарактеризовано распределение частот аллелей и генотипов в разных возрастных группах, включая стариков и долгожителей. Выявлены статистически значимые различия по частотам аллелей и генотипов между группами лиц разного возраста. В целом, полученные нами данные подтверждают общее предположение о том, что полиморфизм генов влияет на продолжительность жизни человека. Полагаем, что наблюдаемая нами возрастная динамика частот генотипов и аллелей подтверждает известную гипотезу о роли генов в старении и долголетию – гипотезу антагонистической плейотропии генов.

Исследование поддержано грантом РГНФ (проект № 08-06-00426а).

СВЯЗЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ САМЦОВ ВОДЯНОЙ ПОЛЕВКИ И СКОРОСТИ ИХ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Г.Г. Назарова

Институт систематики и экологии животных СО РАН, г. Новосибирск, Россия
E-mail: galinanazarova@mail.ru

Определили генетическую обусловленность изменчивости продолжительности жизни самцов водяной полевки (*Arvicola terrestris* L.) и выяснили связь этого признака с индивидуальными различиями скорости полового развития. В качестве показателя, характеризующего половое развитие самцов, использовали аногенитальное расстояние – надежный предиктор массы семенников ($r = 0.72$). Исследование выполнено на виварных животных.

Судя по коэффициентам наследуемости, рассчитанным с помощью корреляции родитель-потомок (мать-сын: $h^2 = 0.36$, $n = 86$; отец-сын: $h^2 = 0.19$, $n = 74$), аддитивная генетическая компонента общей дисперсии продолжительности жизни мала.

Ранее было показано, что изменчивость сроков жизни водяных полевок определяется условиями пренатальной и ранней постнатальной материнской среды. Обнаружено, что самцы, выношенные и выкормленные самками, имевшими низкую упитанность в период беременности, но высокую в период лактации, живут дольше (Назарова, Евсиков, 2008). Установлено также, что если упитанность самок после родов выше, чем средняя по популяции, то половое развитие их сыновей в первые 10 недель жизни происходит более быстрыми темпами (Назарова, 2007).

Для выяснения вопроса, зависит ли продолжительность жизни самцов от скорости их полового развития, использовали множественный регрессионный анализ (зависимая переменная – продолжительность жизни, независимые – длина тела и аногенитальное расстояние в возрасте 10 недель). Установлено, что продолжительность жизни отрицательно коррелирует с аногенитальным расстоянием. Частный коэффициент корреляции между этими признаками равен -0.49 , $p < 0.01$.

Таким образом, ускорение процесса полового развития самцов приводит к сокращению их продолжительности жизни.

Работа выполнена при поддержке РФФИ: проект № 08-04-00732-а.

ФУНКЦИОНАЛЬНО-ОНТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТЬ СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЦИКЛОМОРФНЫХ ГРЫЗУНОВ, ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ СЛЕДСТВИЯ

Г.В. Оленев, Е.Б. Григоркина

Институт экологии растений и животных УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

E-mail: olenev@ipae.uran.ru

В наших многолетних исследованиях на грызунах было подробно описано явление поливариантности онтогенетического развития особей, показано, что изменения удельной скорости роста и старения не наследуются и носят неспецифический характер. В итоге, это позволило нам (Оленев, 2004; Оленев, Григоркина, 2005) считать, что каждая особь поливалентна, т.е. на базе одного генотипа унаследованы две альтернативные программы онтогенетического развития, но под воздействием среды реализуется лишь какая-то одна из них. Среда направляет развитие особей по одному из двух типов онтогенеза.

Исследования популяций цикломорфных млекопитающих (грызуны) базируются на предложенном нами (Оленев, 2002) функционально-онтогенетическом концептуальном подходе, основанном на поливариантности развития мелких грызунов, детально продемонстрированном на примере рыжей полевки (*Clethrionomys glareolus* Sch.). На основе данного подхода были проведены широкомасштабные исследования на грызунах разных видов (мышьях и полевках), обитающих на фоновых и антропогенно нарушенных территориях (в том числе в зоне Восточно-Уральского радиоактивного следа), изучены демографическая структура, соотношение типов онтогенеза (Григоркина и др., 2008), особенности старения и продолжительности жизни (Григоркина, Оленев, 2008). Предложенная нами методика (Оленев, 1989, 2009) корректного применения возрастных маркеров, в качестве которых использованы возрастные изменения зубов, позволила с высокой точностью определять индивидуальный хронологический и биологический возраст, количественно оценивать закономерности скорости старения, выявлять их глубокую связь с уровнем метаболизма животных. Важнейшим следствием наличия в популяции двух типов старения индивидуумов являются существенные различия в продолжительности жизни (I тип онтогенеза – 3-5 мес.; II тип – 13-15 мес.), приводящие к изменению структурно-функциональной организации, что позволяет популяции находиться в состоянии динами-

ческого равновесия со средой. Установлены минимальная и максимальная скорости старения грызунов из естественной среды обитания и существенные отличия от этих параметров у животных из лабораторных колоний. Популяционная гетерогенность особей по продолжительности жизни является интегральным отражением внутривидовых процессов, основой популяционного гомеостаза и базируется на альтернативных типах онтогенеза мелких млекопитающих.

КОРРЕЛЯЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В ПОПУЛЯЦИИ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Т.Ю. Смирнова¹, Н.А. Сейлиева¹, Д.Л. Спивак², А.Г. Захарчук³, И.М. Спивак¹

¹ Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

E-mail: tatiana.smirnova@live.ru

² Институт мозга человека РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

E-mail: d.spivak@mail.ru

³ Городской геронтологический медико-социальный центр Санкт-Петербурга им. Э.С. Пушкиной, г. Санкт-Петербург, Россия

E-mail: a.g.zaharchuk@gmail.com

В последнее время появились работы, выявляющие важную роль ренин-ангиотензиновой системы при развитии душевных заболеваний и патологических психологических состояний. Ранее было накоплено большое количество данных о роли ренин-ангиотензиновой системы и ее основного компонента – ангиотензин-превращающего фермента (ACE – angiotensin-converting enzyme) – в развитии сердечно-сосудистой патологии. Также были опубликованы работы, связывающие I/D полиморфизм гена ACE с активным долгожительством.

Наше исследование направлено на выявление роли психологических защит у долгожителей и поиск их возможной ассоциации с I/D полиморфизмом гена ACE. В исследуемую группу, состоящую из 80 чел., вошли пациенты Санкт-Петербургского городского гериатрического центра им. Э.С. Пушкиной старше 80 лет.

Психологическое исследование проводилось по методикам, большинство из которых входит в состав стандартного психодиагностического инструментария. Генетическое обследование включало в себя выделение ДНК из клеток крови по стандартной мето-

дике (Miller et al., 1998) и генотипирование методом полимеразной цепной реакции с использованием трехпраймерной системы (Evans et al, 1994).

Достоверных различий в частотах аллелей между долгожителями и лицами молодого возраста не выявлено, вместе с тем наблюдается резкое достоверное повышение частоты генотипа II – это соответствует данным о предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии у носителей аллеля D. При изучении психологического состояния долгожителей была обнаружена корреляция «слабого» аллеля D с повышенным уровнем невротизации. Степень религиозно-психологических установок оказалась связана с возрастом респондентов и их способностью к самообслуживанию: чем старше возраст, тем сильнее выражена внутренняя религиозность.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант 09-06-00012а и программы Президиума РАН «Биологические науки – медицине».

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ У ОБЛУЧЕННЫХ ЛЮДЕЙ И ИХ ПОТОМКОВ

В.И. Тельнов

Южно-Уральский институт биофизики, г. Озерск, Россия
E-mail: tvi@subi.su

Одним из важных обобщающих показателей здоровья населения является ожидаемая продолжительность предстоящей жизни (ОППЖ), на которую могут оказывать влияние многие факторы, в том числе радиационные и наследственные. Исходя из этого, проведен популяционно-генетический анализ ожидаемой продолжительности жизни у работников атомного предприятия ПО «Маяк», подвергшихся воздействию внешнего и внутреннего облучения в широком диапазоне доз, и их потомков. ОППЖ для лиц в возрасте n лет (ОППЖ $_n$) определяли исходя из таблиц смертности по данным переписи населения. Для количественной оценки возрастных сдвигов в распределении генетических маркеров определяли относительный риск возрастной элиминации ($RR_{вэ}$) людей с данным генотипом в возрасте n и более лет. $RR_{вэ}$ показывает каковы шансы носителя данного генотипа выбыть из популяции по достижении возраста n лет. ОППЖ для людей с данным генотипом, достигших возраста n лет, (ОППЖ $_ng$) определяли как отношение $ОППЖ_N$ к $RR_{вэ}$. В результате анализа ряда генетических марке-

ров (Hr, Gc и ABO) обнаружены существенные изменения возрастной динамики типов Hr у работников старше 59 лет. Эти изменения были обусловлены как радиационными, так и нерадиационными (сердечно-сосудистая патология) факторами. В первом случае ОППЖ уменьшалась в ряду Hr 1-1 > Hr 2-2 > Hr 2-1 (радиационный вариант), во втором случае – в ряду Hr 1-1 > Hr-2-1 > Hr 2-2 (нерадиационный вариант). Анализ генетических маркеров у потомков работников показал существенные сдвиги в распределении типов Hr, в частности повышение доли типа Hr 2-2 при прекоцептивных дозах внешнего гамма-облучения родителей более 200 сГр. На основе нерадиационного варианта генотипических различий в ОППЖ для этой группы потомков проведен предварительный расчет ожидаемой продолжительности жизни, который свидетельствует об ее уменьшении на 0.5 лет по сравнению с контролем.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о важном значении генетического полиморфизма в реализации эффектов облучения на уровне продолжительности жизни человека.

ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ И ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПОПУЛЯЦИЙ *DROSOPHILA MELANOGASTER* УКРАИНЫ

Н.С. Филипоненко, Н.Е. Волкова, Е.Н. Шестакова, Л.И. Воробьева
Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина,
г. Харьков, Украина
E-mail: genetics@univer.kharkov.ua

Исследовали продолжительность жизни (ПЖ) имаго (самцов и самок) *D. melanogaster* из различных популяций вида, обитающих на территории Украины. Материал для исследования – потомки особей *D. melanogaster* из популяций: Магарач (г. Ялта); г. Одесса; г. Умань; г. Киев; г. Пирятин; г. Варва; г. Чернобль (Яблочный сад) и водоем-охладитель ЧАЭС (Озеро) – получен от к.б.н., доц. И.А. Козерецкой (Киевский национальный университет им. Т. Шевченко). Для определения ПЖ отбирали виргинных имаго (~150 особей каждого пола) и помещали на среду и содержали при постоянной температуре 23 ± 2 °С. На каждые третьи сутки среду меняли и фиксировали количество выживших особей (%). Рассчитывали среднюю продолжительность жизни (СПЖ – средний возраст, при котором в живых остается 50% исследуемой выборки) и максимальную продолжительность жизни (МаксПЖ –

СПЖ 10% самых долгоживущих организмов группы). Результаты показали, что в популяциях Варва, Одесса и Озеро СПЖ самок и самцов не различаются и составляют 21.5, 10 и 15.5 сут. соответственно. Для самок остальных популяций характерна более высокая СПЖ по сравнению с самцами, что соответствует сложившимся представлениям о половом диморфизме ПЖ животных и меньшей приспособленности имаго гетерогаметного пола. Наиболее долгоживущими оказались имаго из популяции Пирятин (МаксПЖ для самцов и для самок – 32.5 сут). Такая же МаксПЖ характерна для самок из популяций Варва, Киев и Яблочный сад (этот показатель у самцов составил 21.5, 14 и 24.5 сут. соответственно). Самая низкая МаксПЖ характерна для самцов из популяций Киев, Одесса и Магарач (14-15 сут.). Для всех популяций, кроме Пирятин и Одесса, обнаружены межполовые различия МаксПЖ (женский пол является более долгоживущим). Южные популяции (Одесса, Магарач) оказались более короткоживущими, по сравнению с остальными. Это не противоречит данным (Алексеева, Владимирова, 2008), что линии из более северных широт характеризуются более низким суммарным уровнем энергетических затрат, что обеспечивает большую надежность и устойчивость развития. Ярко выраженные межполовые различия (~50%) по обоим исследуемым показателям в популяциях Киев и Магарач позволяют предположить наличие в геноме особей рецессивной X-сцепленной мутации (или нескольких) с сильным плейотропным эффектом в отношении ПЖ имаго.

ПОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И СТАРЕНИЕ: ТРИДЦАТЬ ЛЕТ СПУСТЯ

А.Н. Хохлов

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
г. Москва, Россия

E-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru

Около 30 лет назад практически одновременно появилось несколько публикаций, посвященных сформулированной еще Вейсманом концепции «бессмертия» клеток зародышевой линии. Эти статьи фактически можно было разделить на две группы. Одна, более многочисленная, постулировала исключительность половых клеток, коренным образом отличающую их от соматических и обусловленную наличием некоторого специального механизма «бессмертизации», не дающего клеткам накапливать возрастные изменения. Вторая, к которой относились и публикации автора настоящего доклада, была основана на положении, согласно которо-

му половые клетки ничем принципиально не отличаются от соматических и накапливают со временем различные возрастные изменения, а «бессмертие» зародышевой линии обеспечивается наличием в многоклеточном организме специальных «барьеров», предотвращающих передачу таких «старческих» изменений из поколения в поколение путем либо очень эффективного отбора неповрежденных гамет, либо элиминации неполноценных эмбрионов, либо предотвращения размножения дефектного потомства. После открытия лежащего в основе феномена Хейфлика механизма укорочения теломер при клеточном делении, а также теломеразы, ответственной за неограниченное размножение некоторых клеток (в частности, раковых), естественным образом возникла гипотеза о решающей роли именно этого механизма в «нестарении» гамет. Особенно популярной идея стала после выявления теломеразной активности как в половых, так и в стволовых клетках. При этом повсеместно игнорировалось то обстоятельство, что у высших млекопитающих популяция ооцитов, остановившихся в стадии диктиотены мейоза, окончательно формируется непосредственно в момент рождения самки. Впоследствии новые ооциты уже не возникают. Таким образом, эти половые клетки представляют собой некий аналог стационарной клеточной культуры. В связи с этим потенциально неограниченный пролиферативный потенциал никоим образом не может быть реализован во время жизни многоклеточного организма. Собственно, сходную ситуацию можно наблюдать и для некоторых ключевых для организма органов, состоящих из постмитотических клеток типа нейронов или кардиомиоцитов. Судя по всему, объяснить, даже с помощью теломер и теломеразы, почему, по выражению С. Bernstein, дети рождаются молодыми, на сегодняшний день все еще невозможно, а моделировать старение половых клеток по-прежнему представляется целесообразным на стационарных клеточных культурах.

СРЕДОВЫЕ МОДИФИКАТОРЫ СТАРЕНИЯ

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА МЫШЕЙ В ЭМБРИОНАЛЬНОЙ И РАННЕЙ ПОСТЭМБРИОНАЛЬНОЙ СТАДИИ РАЗВИТИЯ: РАДИОАДАПТИВНЫЙ ОТВЕТ СПЛЕНОЦИТОВ, ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА И ИЗМЕНЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

И.О. Велегжанинов¹, В.Н. Мезенцева², А.А. Москалев¹

¹ Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

E-mail: vellio@yandex.ru

² Сыктывкарский государственный университет, г. Сыктывкар, Россия

Цель работы: изучить отсроченные эффекты воздействия хронического низкоинтенсивного облучения на мышей в эмбриональной и ранней постэмбриональной стадии развития по показателям стабильности генома, клеточного старения дермальной ткани, продолжительности жизни и реакции на стресс.

Объект и экспериментальное воздействие. Зачатие, эмбриональное развитие и первые два месяца постэмбрионального развития исследуемых мышей линии *SHK* проходили в условиях хронического низкоинтенсивного воздействия γ -излучения (0.04 мГр/ч, накопленная доза 6-10 сГр). Контрольные животные развивались одновременно в стандартных условиях вивария.

Изучение радиоадаптивного ответа спленоцитов. В день окончания хронического облучения производили забой животных и извлекали селезёнку. Готовили суспензию спленоцитов в питательной среде и подвергали ее острому облучению в дозе 2 Гр (4 °С). Проводили анализ уровня повреждения ДНК (методом «ДНК-комет» (Tice et al., 2000) и частоты апоптоза (методом «гало» (Singh, 2000) до облучения клеток, а также через 30 и 120 мин. инкубации клеток при 37 °С после облучения. Контрольные образцы инкубировали одновременно, но не подвергали облучению. Кроме того, проводили анализ уровня повреждения ДНК непосредственно после облучения в растворе различной температуры (4 и 37 °С).

Аналогичный анализ был проведен спустя 6 мес. после окончания облучения животных (в возрасте 8 мес.).

Изучение динамики показателей стабильности генома лейкоцитов и клеточного старения в дермальной ткани. Анализ продолжительности жизни животных. В день окончания облучения и далее на 5-, 8-, 11-, 15-, 20-, 24- и 27-м месяцах жизни животных производили прижизненный забор периферической крови из кончика хвоста. Анализировали уровень повреждения ДНК и частоту апоптоза лейкоцитов. Дермальную ткань хвоста использовали для флуориметрического анализа активности каспазы-3 – эффекторной протеазы апоптоза (Nicholson et al., 1995) и маркера клеточного старения – лизосомальной β -галактозидазы (Macip et al., 2002).

Результаты проведенных исследований обсуждаются в докладе.

Литература

Tice R.R., Agurell E., Anderson D., Burlinson B., Hartmann A., Kobayashi H., Miyamae Y., Rojas E., Ryu J.-S., Sasaki Y.F. Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing // Environmental and molecular mutagenesis, 2000. № 35. P. 206-221.

Singh N.P. A simple method for accurate estimation of apoptotic cells // Experimental cell research, 2000. № 256. P. 328-337.

Nicholson D.W., Ali A., Thornberry N.A., Vaillancourt J.P., Ding C.K., Gallant M., Gareau Y., Griffin P.R., Labelle M., Lazebnik Y.A. et al. Identification and inhibition of the ICE/CED-3 protease necessary for mammalian apoptosis // Nature, 1995. № 376. P. 37-43.

Macip S., Igarashi M., Fang L., Chen A., Pan Z.Q., Lee S.W., Aaronson S.A. Inhibition of p21-mediated ROS accumulation can rescue p21-induced senescence // EMBO J, 2002. № 21. P. 2180-2188.

СПОРТ, ДОЛГОЛЕТИЕ, ГЕНЫ

О.С. Глотов, А.С. Глотов, В.С. Баранов
НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН,
г. Санкт-Петербург, Россия
E-mail: olglotov@mail.ru

Анализируя результаты крупных мировых соревнований и не лучшие для России итоги Олимпийских игр в Пекине в августе 2008 г., становится очевидным, что необходима модернизация медико-биологического обеспечения спортивной деятельности с

использованием современных научных достижений на всех уровнях и во всех регионах РФ. В первую очередь, это касается молекулярно-генетических технологий, с которыми многие спортсмены, тренеры и организаторы спорта связывают дальнейший прогресс спортивных достижений и успехи спортивной науки. Применение современных молекулярно-генетических методов позволяет выявить индивидуальные особенности организма человека. Поэтому генетическое тестирование на любом этапе спортивной подготовки может дать первичную информацию тренерам для более рационального подбора кадрового резерва и индивидуальных программ тренировки спортсменов.

Немаловажное значение имеет и разработка индивидуального подхода к восстановлению формы спортсмена после соревнований и периода усиленных тренировок. Известно, что разные люди по-разному и с разной скоростью воспринимают тренировочные нагрузки. Кому-то свойственна быстрая адаптация, кто-то восстанавливается медленнее. Большинство из этих процессов, так или иначе, связано с индивидуальными генетическими особенностями организма. Многочисленные исследования свидетельствуют об индивидуальных способностях человека к выполнению различных физических упражнений, о наследственной предрасположенности к тем или иным видам спорта.

По мере углубления знаний о молекулярной структуре генома человека и расшифровке первичной ДНК последовательности стал возможным направленный поиск генетических маркеров предрасположенности к развитию и проявлению физических качеств. В настоящее время имеется информация почти о 150 различных генах, контролирующих физические способности человека, важных для правильного занятия фитнесом и для отбора потенциально перспективных спортсменов. Стремительный рост данных о генетических маркерах физических способностей человека закладывает основы принципиально новой системы медико-генетического обеспечения физической культуры и спорта – спортивной генетики, которая позволит поднять эту важную сферу жизнедеятельности человека на более высокий уровень. Именно спортивная генетика ускорит внедрение в практику достижения предиктивной и индивидуальной медицины, позволит активно планировать и своевременно корректировать тренировочный процесс и продлить активное долголетие спортсменов.

ВЛИЯНИЕ ЭНЕРГОДЕФИЦИТНОГО ПИТАНИЯ НА ЭНЕРГООБМЕН И БУРУЮ ЖИРОВУЮ ТКАНЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ

Е.Е. Елсукова

Красноярский государственный педагогический университет
им. В.П. Астафьева, г. Красноярск, Россия
E-mail: elsukova@kspu.ru

Диеты с существенным (на 30% и более) ограничением калорий (КО) замедляют темпы раннего и позднего онтогенеза, увеличивая среднюю и максимальную продолжительность жизни лабораторных животных. Предполагают, что в основе этого эффекта – снижение интенсивности энергообмена и, как следствие, уменьшение продукции свободных радикалов кислорода, обладающих деструктивным действием на клетки. У мелких млекопитающих заметный вклад в энергообмен вносит специализированный орган теплопродукции – бурая жировая ткань (БЖТ). При краткосрочной пищевой депривации в БЖТ снижаются базальное и норадреналин стимулированное дыхание, масса ткани, общий и митохондриальный белок. Сведения о БЖТ у животных, получающих продолжительное время КО рацион, малочисленны и неоднозначны. Целью работы было изучение влияния продолжительного КО рациона на БЖТ лабораторных мышей.

Исследование проведено на самцах нелинейных лабораторных мышей, возраст которых к началу эксперимента составлял 1.5 мес. Животным опытной группы сбалансированный гранулированный корм ПК-120-1 предоставлялся в количестве 50% от его потребления контрольными мышами, дефицит витаминов и микроэлементов частично восполнялся.

Использование КО рациона стимулировало клеточную пролиферацию в БЖТ. К концу первого месяца содержание ДНК в БЖТ мышей опытной группы было почти в два раза больше по сравнению с контролем. При этом масса ткани не только не увеличилась, а, наоборот, уменьшилась, возможно, из-за усиленного липолиза. У мышей, получающих КО рацион в течение 5 мес., абсолютная и относительная масса БЖТ были выше на 30 и 52%, содержание ДНК в БЖТ сохранялось незначительно повышенным, содержание РНК и белка не отличалось от контрольной группы мышей.

Поддержание высокого функционального резерва БЖТ в условиях ограниченного поступления энергоресурсов, возможно, эволюционно закреплено, так как в естественной среде обитания

недостаточное питание часто сопряжено с переживанием холодного сезона. В этих условиях увеличение клеток в БЖТ закладывает основу для адаптивного роста ткани и обеспечения температурного гомеостаза жизненно важных органов.

ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ЛИПИДОВ НА ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ В СИСТЕМЕ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА В ТКАНЯХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ

М.А. Климович, М.В. Козлов, Н.В. Хрустова, Л.Н. Шишкина
Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, г. Москва, Россия
E-mail: Shishkina@sky.chph.ras.ru

Ранее было показано, что физико-химические свойства липидов оказывают влияние на регуляцию биохимических процессов в тканях лабораторных грызунов. Это вызывает необходимость более детального изучения роли исходных характеристик липидов в механизме старения.

В работе исследовано влияние характеристик липидов (антипероксидная активность липидов, степень их ненасыщенности и окисленности, состав липидов) на взаимосвязи между параметрами системы регуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях лабораторных мышей с разным антиоксидантным (АО) статусом (печень, головной мозг, плазма крови), а также индексы (относительные массы) органов (печень, головной мозг, селезенка) животных в процессе старения. Модификацию интенсивности процессов ПОЛ и АО статуса тканей осуществляли проведением экспериментов на мышах разных видов и в разные сезоны: беспородные мыши (самки) – в сентябре – октябре; мыши SHK (самки) – в мае – июне; мыши линии Balb/c (самки) – в июне – сентябре. Возраст животных варьировал от 2.5-3 до 6 мес. Поскольку этанол обладает как АО, так и мембранотропными свойствами, то на мышах линии Balb/c исследовано также влияние однократного введения 0.5%-ного раствора этанола на возрастные изменения взаимосвязей между параметрами системы регуляции ПОЛ в печени и плазме крови и морфофизиологическими показателями органов (печень, селезенка).

Выявлены существенные различия масштаба и направленности корреляционных взаимосвязей между исследованными показателями как внутри групп мышей разного возраста и/или при воз-

действию этанола, так и в зависимости от вида животных и интенсивности ПОЛ в анализируемой ткани. Полученные данные и анализ литературы свидетельствуют о влиянии физико-химических характеристик липидов на возрастные изменения регуляции биохимических процессов в тканях мышей.

**РОЛЬ ГЕНОВ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА FOXO
И БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА
В ИЗМЕНЕНИИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ
DROSOPHILA MELANOGASTER ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ОСВЕЩЕНИЯ**

О.А. Малышева, А.А. Москалев

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

E-mail: olash@list.ru

Изменение длины светового дня является стресс-фактором, способным приводить к изменению продолжительности жизни (ПЖ) особей. Одним из первичных защитных механизмов в условиях стресса является активация белков теплового шока, а также транскрипционных факторов семейства FOXO, которые регулируют широкий спектр реакций клетки и играют важную роль в детерминации ПЖ. Однако их участие в ответе на изменение длины светового дня до настоящего времени не изучали. Цель данной работы – исследование роли генов белков теплового шока и транскрипционного фактора FOXO в изменении ПЖ *Drosophila melanogaster* при различных режимах освещения.

В работе было показано, что содержание особей исследуемых линий в темноте привело к увеличению медианной ПЖ у линии *Canton-S* на 26 и 5% у самцов и самок соответственно; у линий-гетерозигот по гипоморфным аллелям гена FOXO также наблюдается продление жизни, у линии *FOXO²¹* – на 4 и 6%, а у линии *FOXO²⁵* – на 6 и 17%. В то же время у гомозигот *FOXO²¹/FOXO²⁵* медианная ПЖ в темноте и на свету изменялась незначительно. Таким образом, снижение активности FOXO приводит к тому, что продолжительность жизни в условиях затемнения перестает увеличиваться. Особи линий с мутациями в генах белков теплового шока (*Hsp*) характеризуются выраженной разницей в ПЖ при содержании в темноте и на свету. У самцов *Df(3R)Hsp70A*, *Df(3R)Hsp70B* медианная ПЖ в темноте увеличилась на 23%, у самок не изменилась; у самцов линии *Df(3R)Hsp70A* – на 15%, у самок не изменилась. Следовательно, реакция особей исследуемых линий

Drosophila melanogaster на изменение режимов освещения зависела от пола и генотипа. Показана роль гена *FOXO* в увеличении ПЖ дрозофил в темноте.

МЕХАНИЗМЫ ГОРМЕЗИСА ПО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

А.А. Москалев

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

E-mail: amoskalev@list.ru

Идентификация десятков мутаций, продлевающих продолжительность жизни и увеличивающих стрессоустойчивость живых организмов, может свидетельствовать о существовании «программы» продолжительности жизни, которая возникла в эволюции для переживания особями кратковременных экстремальных внешних воздействий (перегрев, переохлаждение, снижение качества питания). В условиях стресса эта программа позволяет организму повысить устойчивость к неблагоприятным факторам путем вступления в особый «режим поддержания». Он связан с такими изменениями, как подавление биосинтеза структурных белков и экспрессии генов «домашнего хозяйства», роста и размножения клеток, а также с приостановкой репродукции при одновременном повышении стрессоустойчивости. Выживаемость потомства в условиях кратковременных неблагоприятных изменений среды минимальна, поэтому оправданно перераспределить ресурсы на пережидание, чтобы после приступить к размножению. Искусственно вызванные мутации «долгожительства» влияют на эту программу таким образом, что особи переходят в режим поддержания уже независимо от внешнесредовых условий.

Идея программы продолжительности жизни во многом напоминает доказанную многочисленными экспериментами концепцию гормезиса, стимулирующего действия малых доз факторов, оказывающих губительное воздействие в больших дозах. Среди них – тяжелые металлы, ионизирующая и УФ радиация, гипергравитация, гиперосмотический шок. Поскольку повреждающее действие горметина при малой интенсивности воздействия невелико, он может прежде всего оказывать тренирующее воздействие на эндогенные защитные механизмы, повышая эффективность их работы в отношении последующих стрессов. Возникнув в эволюции для выживания популяции в условиях экстремальных температур и кратковременного голодания, молекулярные (белки теплового шока, ферменты репарации ДНК) и клеточные (временная оста-

новка роста и деления клетки, либо апоптоз с последующей компенсаторной пролиферацией) механизмы стрессоустойчивости могут справляться и с другими стрессами (например, генотоксические и окислительные воздействия). Они также противостоят спонтанному возрастзависимому накоплению повреждений, обуславливающих старение.

В докладе рассматриваются различные механизмы гормезиса в связи с увеличением продолжительности жизни.

ИСКУССТВЕННАЯ АТМОСФЕРА, ОМОЛОЖЕНИЕ И ПРОДЛЕНИЕ ЖИЗНИ

Х.К. Мурадян

Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев, Украина

E-mail: kkm@geront.kiev.ua

Все физические объекты и тем более такие сложные системы, как живые организмы, изменяются во времени и стареют. Однако, если бы в природе существовало только старение, то все живое погибло бы, едва успев зародиться. Что помогает некоторым биологическим системам не накапливать «груз» времени? Такой вопрос актуален как для ранних репликаторов жизни из «РНК миров», так и для современных видов. Наиболее простой ответ, вероятно, заключается в том, что выжившие репликаторы изначально обладали минимумом свободной энергии и обычно укрывались в энергетических «ямах». При выведении из такого квазистабильного состояния в результате повреждений умеренной силы они могли, пройдя несколько этапов спонтанных преобразований, вернуться в исходную конфигурацию, т.е., по существу, омоложиться. Такое свойство, очевидно, является необходимым условием существования и ДНК современных видов. Действительно, если ДНК может штамповать новые копии РНК и белка вместо поврежденных, то, что служит основой для поддержания целостности самой ДНК кроме «самоомоложения»? Таким образом, само существование жизни на Земле в течение миллиардов лет является неопровержимым доказательством того, что старение и омоложение неразрывно связаны и равно-эффективны. Важно учесть то, что основы таких взаимоотношений заложены в атмосфере, которая была восстановительная по природе. Она отличалась отсутствием O_2 и высоким уровнем H_2 и CO_2 , тогда как современная атмосфера, напротив, является окислительной по природе и содержит в тысячи раз больше O_2 , чем H_2 или CO_2 . Формирование современной атмосферы сопровождалось «кислородными катастрофами» и мас-

совой гибелью животных. Но и для выживших видов адаптация к новым условиям, очевидно, далась ценой немалых болезненных перестроек. В связи с этим закономерен вопрос: является ли современная атмосфера оптимальной для старения и долголетия?

В работе обсуждены результаты по поиску газового состава атмосферы, оптимального для старения и долголетия. Особый интерес представляло изучение гипоксии и гиперкапнии, а также восстановительной атмосферы и «экзотических» составов, например, с высоким содержанием инертных газов, которые едва ли встречались в естественных условиях развития живого.

БИОМАРКЕРЫ ИНДУЦИРОВАННОГО СТАРЕНИЯ У ОБЛУЧЕННЫХ ЛЮДЕЙ

В.И. Тельнов, Е.Н. Кириллова, Е.И. Рабинович
Южно-Уральский институт биофизики, г. Озерск, Россия
E-mail: tvi@subi.su

Актуальной проблемой современной геронтологии и смежных дисциплин является поиск специфических особенностей индуцированного старения по сравнению с естественным старением. Цель работы – обобщение результатов молекулярно-генетических, иммунологических и биохимических исследований у работников ПО «Маяк», подвергшихся внешнему и (или) внутреннему радиационному воздействию. При оценке молекулярно-генетических изменений установлено дозозависимое повышение NO мутантных клеток по гликофоринному тесту, повышение частоты аномального и множественного метилирования CpG-островков в промоторных районах генов p16, O⁶-MGMT и GATA5, а также снижение частоты аномального метилирования в гене RASSF1A в тканях аденокарциномы легкого, учащение частоты метилирования в генах O⁶-MGMT, GATA4 и GATA5 клеток мокроты при высокой инкорпорации плутония-239. При анализе частоты мутаций в минисателлитной ДНК половых клеток работников не было выявлено достоверных изменений. Отмечено связанное с дозой внешнего облучения (>400 сГр) учащение раннего церебрального атеросклероза у людей с типами гаптоглобина (Hp) 2-1 и 2-2. Повышение распространенности хронического гепатита и цирроза печени при воздействии плутония-239 отмечалось у людей с типами Hp 1-1 и 2-2. У работников, подвергшихся внешнему облучению в дозах более 100 сГр, наблюдалось вторичное иммунодефицитное состояние, обусловленное нарушениями врожденного и приобре-

тенного иммунитета, которое реализовалось в виде учащения инфекционно-воспалительного синдрома. Также были обнаружены многообразные биохимические изменения, связанные с радиационным воздействием: атерогенные отклонения, возрастные сдвиги белкового, углеводного, пуринового обмена и тиреоидного статуса, снижение белково-синтетической функции печени, – которые в ряде случаев имели генотипические особенности. Полученные результаты свидетельствуют о многообразии молекулярно-биологических проявлений радиационно-индуцированного старения у облученных людей. При этом радиационное старение не имеет каких-либо качественных отличий от естественного старения, а лишь более ранние проявления и большую степень выраженности.

ВОЗДЕЙСТВИЕ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ СРЕДЫ НА ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ МЫШЕВИДНЫХ ГРЫЗУНОВ

Л.Н. Шишкина¹, Н.Г. Загорская², О.Г. Шевченко²

¹ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
г. Москва, Россия

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

² Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

E-mail: Shevchenko@ib.komisc.ru

В настоящее время не вызывает сомнения, что внешние факторы среды оказывают модифицирующее влияние на процессы старения организма. Общее ухудшение экологической обстановки на обширных территориях России вызывает необходимость детального изучения биологических последствий радиоактивного загрязнения среды, в том числе и в отношении нарушений в системе регуляции процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях организмов, испытывающих хроническую радиационную нагрузку. Интенсификация ПОЛ часто рассматривается и как один из ведущих факторов старения организма. Известно, что мышевидные грызуны являются одними из наиболее удобных объектов как для радиоэкологического мониторинга, так и для проведения лабораторных экспериментов, связанных с изучением механизмов старения млекопитающих.

Проведен сравнительный анализ взаимосвязей между параметрами системы регуляции ПОЛ в тканях диких мышевидных гры-

зунов разных возрастных групп, отловленных на участках с повышенным уровнем естественной радиоактивности (Ухтинский радиозоологический стационар, Республика Коми) и в зоне аварии на Чернобыльской АЭС (участки с разным уровнем техногенного радиоактивного загрязнения). В липидах тканей молодых зверьков, отловленных на радиоактивно загрязненных территориях, выявлены такие изменения параметров системы регуляции ПОЛ, которые в норме встречаются лишь у старых особей. Степень выраженности радиационно-индуцированных изменений зависит от уровня и характера радиоактивного загрязнения участка, фазы популяционного цикла, в которую проводили отлов животных, а также антиоксидантного статуса исследуемой ткани.

ГЕРОПРОТЕКТОРЫ, АДАПТОГЕНЫ, БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ МЕТФОРМИНА КАК ГЕРОПРОТЕКТОРА НА ФИБРОБЛАСТАХ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОЖИ МЫШЕЙ ЛИНИИ SHR, ПОЛУЧАВШИХ МЕТФОРМИН В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНИ

А.В. Аркадьева, И.М. Спивак

¹ Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

E-mail: asarkad@yandex.ru; irina_spivak@hotmail.com

Метформин – это бигуанид, традиционно используемый как противодиабетический препарат. В опытах, проведенных в лаборатории В.Н. Анисимова Института онкологии РАМН на экспериментальных животных, обнаружили, что длительный прием метформина приводит к резкому повышению средней и максимальной продолжительности жизни. Для изучения действия метформина на клеточном уровне мы получили первичные фибробласты из кончиков хвостов контрольных мышей и опытных мышей линии SHR, получавших метформин в течение жизни с питьевой водой в дозе 1200 мг/л ежедневно. Исследовали мышей в возрасте 11, 16, 19 и 23 месяцев. Было изучено две группы животных: мыши, получавшие метформин с третьего месяца жизни (группа M1), и мыши, получавшие метформин с девятого месяца жизни (группа M2). В полученных фибробластах исследовали площадь ядер, активность SA-β-галактозидазы, количество в ядрах клеток особых гетерохроматиновых структур – SAHF – и наличие в ядрах фосфорилированной формы гистона H2AX (γH2AX). У каждого животного на каждый маркер старения было проанализировано по 100 клеток. При анализе активности SA-β-галактозидазы в клетках мышей опытных групп нами было выявлено значительно меньшее количество положительных по β-галактозидазе клеток (8.5% vs 22%) (по сравнению с контролем того же возраста). При

анализе таких параметров, как количество SAHF в ядрах фибробластах, площадь ядер и наличие в ядрах клеток гистона γ H2AX мы не получили различий по среднему арифметическому значению между контролем и опытом одного возраста. Однако нами были показаны различия по данным параметрам в максимальном значении, значениях 25 и 75 перцентиля и медиане распределения. По всем трем параметрам с помощью непараметрических критериев Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни и Смирнова ($p < 0.05$) выявлено, что метформин способствует накоплению «усредненных» клеток и препятствует появлению клеток с большим количеством маркеров старения, замедляет сдвиг распределения вправо, в сторону больших значений.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ЛИГНИНА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ *RHODIOLA ROSEA*

В.А. Белый¹, А.А. Печникова², Л.С. Кочева¹, А.А. Москалев², А.П. Карманов¹

¹ Институт химии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

² Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

В последние годы наблюдается растущий интерес к разработке материалов и форм биомедицинского назначения на основе лекарственных растений, способных составить альтернативу синтетическим лекарствам. Широко известные препараты, получаемые с использованием *Rhodiola rosea*, обладают ярко выраженным стимулирующим действием, нормализуют обменные процессы, способствуют экономичному расходованию энергетических ресурсов и быстрому их ресинтезу, улучшают энергетический обмен в мышцах и мозге. Однако до настоящего времени полезные свойства лекарственных растений рассматриваются с точки зрения качественного и количественного состава содержащихся в них экстрактивных низкомолекулярных веществ, при этом высокомолекулярная составляющая растительного сырья остается неизученной.

Проведено исследование химической структуры лигнина, выделенного из лекарственного растения *Rhodiola rosea* L. Установлено, что лигнин родиолы розовой принадлежит к классу полифункциональных биополимеров, содержащих метоксильные, карбоксильные и фенольные гидроксильные группы. Отмечена поливариантность типов связей между структурными единицами лиг-

нина. Макромолекулы исследуемого лигнина относятся к композиционно неоднородным биополимерам, состоящим из структурных единиц гваяцильного, синрингильного и *n*-кумарового типа. Двумя независимыми методами – кулонометрическим титрованием и спектроскопией с α -дифенил- β -пикрилгидразилом показано, что лигнин обладает высокой антиоксидантной (антирадикальной) активностью. На модельном объекте *Drosophila melanogaster* изучены геропротекторные свойства лигнина, выделенного из родиолы розовой, и отмечено увеличение продолжительности жизни самцов *Drosophila melanogaster*.

ВЛИЯНИЕ ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА НА БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ ЖИВОТНЫХ

Т.И. Бондаренко¹, Е.А. Майборода¹, И.И. Михалева², И.А. Прудченко²

¹ Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

E-mail: savanna8@rambler.ru

² Институт органической химии

им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

E-mail: imikha@ibch.ru

Старение населения, особенно экономически развитых стран, постепенно становится глобальным феноменом. Средства, обладающие способностью замедлять темп старения организма, позволяют существенно улучшить качество жизни, могут стать наиболее радикальным методом профилактики основных заболеваний человека связанных с возрастом, продлить период работоспособности. Исследования последних лет свидетельствуют о перспективности применения пептидных биорегуляторов в качестве геропротекторов. В этом плане особый интерес представляет синтетический аналог дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) со следующим аминокислотным составом: WAGGDASGE. Целью нашей работы явилось изучение метаболических эффектов ДСИП в регуляции гомеостаза при физиологическом старении организма: у 4-, 6-, 8-, 12-, 16-, 18-, 20-, 22- и 24-месячных животных.

В исследовании экзогенный ДСИП вводили подкожно крысам с 2- и до 24-месячного возраста ежемесячно курсами по пять последовательных дней в дозе 100 мкг/кг массы тела животного. Контролем служили интактные животные аналогичных возрастных групп.

Нами установлено, что антиоксидантный эффект ДСИП при старении организма реализуется в предотвращении интенсифика-

ции ПОЛ. Нормализуя содержание МДА в мозге, печени и плазме крови крыс разного возраста, ДСИП также повышает емкость и мощность ферментативной антиоксидантной системы (СОД и каталаза). Антиоксидантное действие ДСИП направлено также на увеличение мощности эндогенной неферментативной АОС (мочевина и мочевая кислота). Проявляя гипогликемическое действие, ДСИП предотвращает неферментативное гликозилирование белков, обеспечивая снижение количества дефектных белковых молекул при старении организма. На фоне введения ДСИП в сыворотке крови крыс разного возраста отмечено снижение уровня общих липидов, общего холестерина, холестеролового коэффициента атерогенности и повышение холестерина ЛПВП, что имеет большое практическое значение для профилактики атерогенеза.

ЛЕТУЧИЕ ВЕЩЕСТВА ПРЯНО-АРОМАТИЧЕСКИХ РАСТЕНИЙ КАК НОВЫЙ КЛАСС АДАПТОГЕНОВ

А.К. Воробьева, Л.Д. Фаткуллина, Т.А. Мишарина, В.Н. Ерохин,
М.Б. Теренина, В.А. Семенов, А.В. Кременцова, Е.Б. Бурлакова
Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, г. Москва, Россия
E-mail: vorobyova.85@mail.ru

В настоящее время постоянно ухудшающаяся экологическая ситуация в крупных городах ведет к повышению частоты возникновения онкологических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и других заболеваний, а также снижает среднюю продолжительность жизни населения. Для защиты организма от последствий урбанизации перспективными факторами защиты могут стать эфирные масла (ЭМ) растений, которые обладают антиоксидантным действием, низкой токсичностью и способны повышать устойчивость организма к вредным факторам окружающей среды. Поэтому выяснение механизмов их адаптогенного действия является актуальной задачей. В экспериментах *in vivo* нами изучено влияние ЭМ чабера *Satureja hortensis* L., добавляемого в питьевую воду в концентрации 0.15 мг/л, на мышей высококорактовой линии АКР. В контрольной группе лейкозные мыши пили обычную воду. Обнаружено увеличение средней продолжительности жизни мышей со спонтанным лейкозом на 20% при длительном приеме ЭМ чабера, а также снижение частоты возникновения этого заболевания на 14-37%. Исследование параметров окислительного стресса показало, что прием ЭМ приводит к снижению степени гемолиза и количества ТБК-активных продуктов ПОЛ в эритроцитах, а так-

же к стабилизации соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот липидов клеток печени, что свидетельствует о сохранении антиоксидантного статуса мышей на высоком уровне. Также у животных, получавших ЭМ чабера, обнаружено изменение микровязкости липидного бислоя мембран эритроцитов, что указывает на его способность модифицировать структурное состояние мембран клеток. Таким образом, нами впервые получены результаты, позволяющие говорить о том, что ЭМ чабера является перспективным средством для повышения резистентности организма к окислительному стрессу, вызванному неблагоприятными факторами среды обитания, а также для замедления развития лейкозных процессов.

8-ОКСО-2'-ДЕЗОКСИГУАНОЗИН КАК БИОМАРКЕР СТАРЕНИЯ: ЗА И ПРОТИВ

Д.С. Есипов, А.Н. Хохлов

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,

г. Москва, Россия

E-mail: eds123@mail.ru

Клеточная ДНК в процессе своего функционирования постоянно подвергается воздействию различных экзогенных и эндогенных факторов, приводящих к ее повреждениям. Одним из наиболее агрессивных факторов окружающей среды является активный кислород, образующийся в качестве побочного продукта клеточного метаболизма, в результате окислительного стресса или под действием ионизирующей радиации. Он индуцирует окислительные повреждения ДНК, которые могут быть причиной как «нормального», так и преждевременного старения. Повреждение ДНК активными формами кислорода приводит к образованию альтернативных структур в ДНК, т.е. к повреждению оснований и дезоксирибозы, а также к возникновению внутримолекулярных циклических ДНК-аддуктов, межцепочечных сшивок и сшивок белок-ДНК. Наиболее распространенным окислительным повреждением ДНК является аналог гуанина 8-оксо-2'-дезоксигуанозин (8-охо-dG), уровень которого при старении *in vivo* и *in vitro* непрерывно увеличивается. Поэтому 8-охо-dG считается одним из наиболее существенных биомаркеров старения. Ранее нами продемонстрировано увеличение соотношения 8-охо-dG/dG в ДНК трансформированных культивируемых клеток китайского хомячка в процессе их «стационарного старения», т.е. замедления скорости

размножения в пределах одного пассажа и дальнейшего пребывания в стационарной фазе роста. Полученные данные интерпретированы как еще один факт в поддержку концепции решающей роли ограничения клеточной пролиферации в возрастном накоплении макромолекулярных повреждений. К сожалению, целый ряд публикаций, появившихся в последние годы, свидетельствует о значительном влиянии методических подходов, используемых для обнаружения 8-охо-dG, на характер получаемых результатов. В частности, большую ошибку в данные вносит дополнительное окисление ДНК в процессе ее выделения из образца ткани или суспензии культивируемых клеток. Измерение же концентрации 8-охо-dG в моче экспериментальных животных или в среде для культивирования клеток не позволяет учесть уменьшение его количества вследствие имеющего место дальнейшего окисления соединения. Поэтому нам представляется целесообразной унификация методов, используемых в экспериментально-геронтологических исследованиях с 8-охо-dG в качестве биомаркера старения.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА ГРЕБНЕЙ ВИНОГРАДА НА МОДЕЛИ ДРОЗОФИЛЫ

В.Н. Зиновьева, В.В. Чернышова, А.А. Спасов
Волгоградский государственный медицинский университет,
Волгоград, Россия
E-mail: vzinovjeva@yandex.ru

Плодовая мушка *Drosophila melanogaster* является удобным объектом для оценки влияния веществ на процесс старения, поскольку продолжительность ее жизни не велика. На этой модели изучалось геропротекторное действие экстракта гребней винограда, который, как показано ранее, защищает дрозофилу от окислительного стресса, вызванного паракватом или перекисью водорода. Предполагалось, что антиоксидантные соединения, содержащиеся в экстракте (галловая кислота, лютеолин-7-гликозид, кверцетин, другие флавоноиды), будут выполнять функцию геропротекторов благодаря их способности снижать уровень активных форм кислорода, возрастающий при старении.

Изучение влияния экстракта гребней винограда на самцов дрозофилы дикого типа (линия D) проводили, ускорив их старение за счет инкубации мух при повышенной температуре (28 °C). Введение в корм экстракта гребней винограда статистически значимо увеличивало среднюю продолжительность жизни самцов по

сравнению с контролем. Это увеличение при концентрации экстракта 25 мг/мл составило 12.2%, при концентрации 50 мг/мл – 20.8%. Кроме того, содержание самцов дикого типа в течение четырех недель на корме с экстрактом гребней винограда повысило их устойчивость к голоданию, тепловому и холодовому шоку. Поскольку устойчивость организма к стрессорным воздействиям является биомаркером старения, эти данные свидетельствуют об уменьшении биологического возраста самцов под влиянием экстракта. Экстракт гребней винограда оказывал также геропротекторное действие по отношению к самцам мутантной линии дрозофилы, жизнеспособность которых снижена из-за мутаций *yellow* (желтое тело) и *cut* (обрезанные крылья). Средняя продолжительность жизни самцов при культивировании их при комнатной температуре на корме с экстрактом (50 мг/мл) возрасла по сравнению с контролем на 12.0%.

Геропротекторные эффекты экстракта гребней винограда обусловлены, возможно, способностью его антиоксидантных компонентов к активации экспрессии генов антиоксидантных ферментов и белков теплового шока.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЛУНАСЕНСОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭПИФИЗА В КОНТЕКСТЕ РЕДУМЕРНОЙ ГИПОТЕЗЫ СТАРЕНИЯ

С.В. Иванов

Кировская государственная медицинская академия Росздрава,
Коми филиал, г. Сыктывкар, Россия
E-mail: ivanov400@yandex.ru

Редусомная (редумерная) гипотеза старения (Оловников, 2003-2008) в качестве времязадателя (нем.: *Zeitgeber*) постулирует гравитационный маятник, отсчитывающий продолжительность жизни. В соответствии с этой гипотезой, именно редумеры детерминируют срок жизни, тогда как теломеры – лишь «линейка» для отсчета прожитых лет. Почему витальный маятник именно гравитационный, а не электромагнитный? Во-первых, потому, что онтогенез включает пренатальный период, когда электромагнитный синхронизатор, определенно, не актуален, а время-то отсчитывается! Отсюда понятен смысл известной корреляция сроков гестации и продолжительности постнатальной жизни животных. Во-вторых, потому, что гравитационный маятник существенно детерминирован, консервативен и генотипичен, а солнечный электро-

магнитный синхронизатор, увы, – стохастичен и существенно фенотипичен. Почему именно Луна, ее гравитационные обертона, наиболее существенны для отсчета времени жизни организма? Возможно, это связано с уникальной ролью воды для жизни на нашей планете. Лунные (сизигийные и др.) инфрадианные гармоники модулируют годовой ритм флуктуаций сил тяготения, связанный с эллиптичностью земной орбиты. Именно эти гармоники с необходимостью определяют дизайн водного цикла всех сфер планеты Земля, амниотической среды, как и внутренней среды любого «наземного» организма.

Почему именно эпифиз обеспечивает лунасенсорную функцию? Во-первых, именно эпифиз, вне зависимости от ночного или дневного образа жизни и независимо от хронотипа индивида, форсирует свою функциональную активность в ночные часы, когда солярные электромагнитные влияния минимизированы. Во-вторых, проясняет наше понимание филогенетическая трансформация эпифиза в ряду позвоночных. В-третьих, топография и микроокружение этого органа, как и его структурное оснащение, – позволяют понять механизм лунасенсорной функции эпифиза – от этапа восприятия гравитационного сигнала до этапа дешифровки и передачи этой информации целому организму. В чем уникальность топографии эпифиза, позволяющая ему реагировать на гравитационные сигналы? Этот орган буквально погружен в ликвор: рострально и дорсально он формирует пинеальный и супрапинеальный карманы третьего мозгового желудочка, а со всех других сторон он окружен ликвором субарахноидальной цистерны. Дорсально эпифиз контактирует с главным коллектором интрацеребрального венозного оттока – веной Галена, продолжающейся в прямой синус и далее – в сток синусов. Таким образом, топографическая уникальность эпифиза – его «взвешенный статус» в области особого гидравлического узла – перекрестка ликворной и венозной гидродинамики. Очевидно, что этот «статус» дефинитивного эпифиза напоминает эмбриональный статус зародыша. Уникальность конструкции эпифиза – внутриорганная система каналов, сообщающихся с ликворным бассейном и периваскулярным пространством, а также «мозговой песок».

ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ НА ОСНОВЕ ГИДРОЛИЗНОГО ЛИГНИНА

А.П. Карманов¹, Л.С. Кочева¹, М.В. Миронов², И.Н. Полина²,
Т.А. Прудова¹, Ю.А. Карманова³

¹ Институт химии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

² Сыктывкарский лесной институт, г. Сыктывкар, Россия

³ Сыктывкарский государственный университет, г. Сыктывкар, Россия

Одним из направлений использования гидролизного лигнина является получение на его основе энтеросорбентов. Промышленность производит медицинские лигнины под названием полифепаны и полифаны, способные адсорбировать в ЖКТ бактерии, бактериальные токсины, яды, аллергены, соли тяжелых металлов и др. Как правило, эти препараты используются при острых отравлениях и для лечения инфекционных (дизентерия, сальмонеллез, брюшной тиф, холера, вирусный гепатит), аллергических (лекарственные аллергии, токсикодермия, бронхиальная астма) и гастроэнтерологических заболеваний (хронический гепатит, цирроз печени).

Цель работы заключалась в изучении взаимосвязи между химическими характеристиками и сорбционными свойствами медицинских энтеросорбентов на основе гидролизного лигнина. Объекты исследования – различные образцы полифанов ООО СТИ «Медсорб» и аптечные лекарственные лигнины производства ООО «Эко-сфера» (г. Новгород), «Сайнтек» (г. Санкт-Петербург), ООО БиоТон (г. Москва).

Проведена оценка содержания основных компонентов в различных препаратах энтеросорбентов. Показано, что содержание собственно лигнина колеблется в достаточно широком интервале от 70 до 90%. Установлено, что повышение количественного содержания лигнина оказывает положительное влияние на сорбционную способность энтеросорбентов. Проанализирована взаимосвязь между функциональным и элементным составом различных препаратов и их сорбционными свойствами. Показано, что медицинские лигнины характеризуются поливариантностью состава и сорбционных свойств, что является явным недостатком выпускаемых препаратов. Проведенное исследование является необходимым этапом для решения одной из самых актуальных проблем в этой области – проблемы стандартизации энтеросорбентов на основе лигнинов.

МЯГКОЕ РАЗОБЩЕНИЕ И СТАРЕНИЕ

А.Ф. Кармушаков, А.А. Клебанов, А.Н. Хохлов
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Москва, Россия
E-mail: karmushakov@mail.bio.msu.ru

В настоящее время свободнорадикальная теория старения Хармана с очевидностью переживает второе рождение. Согласно этой концепции причиной старения являются повреждения ДНК, вызываемые активными формами кислорода. Супероксид, перекись водорода, а также гидроксид-радикал образуются в митохондриях и за счет высокой окислительной способности повреждают биологические макромолекулы клетки. В.П. Скулачевым было выдвинуто предположение о существовании *in vivo* механизма так называемого «мягкого разобщения» (МР), предотвращающего образование активных форм кислорода путем некоторого снижения электрохимического протонного потенциала митохондрий. МР должно достаточно активно подавлять образование активных форм кислорода, сохраняя при этом возможность синтеза АТФ в случае появления АДФ. В связи с вышесказанным в последние годы появился целый ряд работ, направленных на исследование возможного геропротекторного действия соединений, способных вызывать МР. Было, в частности, показано, что с помощью разобщителя 2,4-динитрофенола (ДНФ) действительно можно замедлить старение мышей и дрозофил. Однако оставалось неясным, реализуется ли влияние индуцирующих МР веществ лишь на клеточном уровне (через влияние на жизнеспособность отдельных клеток) или они могут включать/выключать какие-то регуляторные системы целого организма. Изучение МР на изолированных клетках осложняется тем обстоятельством, что биохимическими методами практически невозможно корректно определить необходимую концентрацию разобщителя, которая одинаково бы действовала как на массовую культуру, так и на отдельные клетки в экспериментах по оценке их жизнеспособности. Поэтому мы попытались подобрать «мягко разобщающие» концентрации ДНФ, изучая его влияние на эффективность клонирования культивируемых клеток китайского хомячка. Для повышения точности исследования был предложен метод оценки характера распределения образующихся колоний по размерам, основанный на вычислении средне-взвешенного номера класса. Предполагалось, что ДНФ в концентрации, вызывающей МР, должен вызывать увеличение эффективности клонирования и/или средневзвешенного номера класса рас-

пределения (если препарат действительно положительно влияет на жизнеспособность клеток). Изучив достаточно широкий спектр концентраций ДНФ (от 0.56 до 640 μM), мы обнаружили, что ДНФ начинает снижать жизнеспособность клеток при концентрациях выше 100 μM , практически полностью подавляя их размножение при 200 μM . Однако ни одна из более низких концентраций не привела к достоверному увеличению жизнеспособности клеток. Это позволило нам предположить, что геропротекторное действие ДНФ в экспериментах на животных может быть связано с какими-то его эффектами, реализующимися только на организменном уровне (наподобие ограничения питания).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА СТОХАСТИЧЕСКИХ И ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ ЭФФЕКТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ КАК СПОСОБ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ

Е.Н. Кириллова, А.П. Нифатов

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА, г. Озерск, Россия

E-mail: kirillova@subi.su

Наиболее тяжелыми отдаленными последствиями длительно облучения являются повышение частоты злокачественных опухолей, гипо-апластические и склеротические процессы, сокращение продолжительности жизни. Применение препаратов иммуномодулирующего, корригирующего и антиоксидантного действия с лечебно-профилактической целью при пролонгированном радиационном воздействии перспективно, поскольку формирование эффектов облучения происходит на фоне снижения иммунной защиты организма. Целью данного исследования была разработка в эксперименте (мыши, крысы) эффективных схем минимизации неблагоприятных последствий внешнего и внутреннего облучений с использованием фармпрепаратов миелопида (МП), интерлейкина-2 (IL-2), β -каротина, а также оценка эффективности МП в ослаблении отдаленных эффектов облучения у пожилых профессионалов атомного производства и продлении трудоспособного периода жизни. Были разработаны разные схемы, состоящие из одного или двух курсов, эффективность которых исследована при трех моделях радиационного поражения мышей и крыс. Применение иммуномодуляторов и β -каротина в период иммунодепрессии обусловило более полное и раннее восстановление показателей гумо-

рального и клеточного иммунитета, кроветворения (увеличение содержания кроветворных предшественников в 1.5-2 раза, анти-телопродуцентов – в 1.5-4 раза, снижение гипоплазии лимфоидных органов – в 1.5-2.5 раза), реализовавшееся снижением частоты гипоплазии кроветворной и лимфоидной тканей и цирроза печени при дозах облучения, вызывающих сокращение средней продолжительности жизни животных на 10-30%. Фармакологическая профилактика позволила снизить частоту радиогенных злокачественных опухолей в 1.5-4 раза. Иммунорегуляторное действие МП реализовалось модифицирующим влиянием на патологические процессы в отдаленном периоде у ветеранов ПО «Маяк», подвергавшихся облучению в процессе профессиональной деятельности в дозах, существенно превышающих допустимые уровни. Отмечено уменьшение частоты инфекционного синдрома и уровня смертности от всех заболеваний в течение пяти лет после иммунотерапии; достоверно реже были зарегистрированы также случаи онкозаболеваний в течение трехлетнего периода наблюдения.

АНТИОКСИДАНТЫ-ГЕРОПРОТЕКТОРЫ: КАК ОЦЕНИВАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ?

Н.Г. Колосова

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

E-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

Арсенал фармакологических препаратов и биологически активных добавок, позиционируемых как антиоксиданты (АО) и нацеленных на профилактику преждевременного старения, растет. Казалось бы, целесообразность их применения очевидна: окислительный стресс вовлечен в механизмы старения и патогенез связанных с ним заболеваний. Однако накопление окислительных повреждений макромолекул в большей степени становится не причиной, а следствием возрастных изменений организма. Усиленная генерация активных форм кислорода ведет не только к модификации липидов, белков и ДНК, но и к изменениям в редокс-зависимых путях сигнальной трансдукции, паттернах экспрессируемых генов, которые вносят более существенный вклад в старение, нежели собственно окислительные повреждения структурных компонентов. Наши исследования, выполненные на преждевременно стареющих крысах OXYS и крысах Вистар, свидетельствуют о том, что маркеры окислительного стресса не всегда отражают эффективность АО. Фенотипические проявления прежде-

временного старения у крыс OXYS развиваются раньше, чем регистрируется повышенный уровень маркеров окислительного стресса в тканях, но уже в возрасте 20 дней у них в два раза и более изменена экспрессия 132 генов в сетчатке и 210 – в гиппокампе. Митохондриальный антиоксидант SkQ1 (Скулачев, 2007), замедляя и/или предупреждая развитие признаков преждевременного старения крыс OXYS, нормализовал экспрессию ряда ключевых генов. Так, механизм его терапевтических эффектов в отношении ретинопатии и катаракты связан, соответственно, с нормализацией экспрессии гена VEGF в хориоретинальном комплексе и α -кристаллинов в хрусталиках. Оптимальный диапазон доз оказался не одинаковым для воздействия на различные проявления преждевременного старения крыс OXYS. Как и другие антиоксиданты (Колосова и др., 2006), SkQ1 оказал влияние на тревожность животных, направленность которого зависела от возраста, генотипа, от дозы, но не от уровня маркеров окислительного стресса в тканях животных, что ставит под сомнение правомерность их использования для оценки эффективности тех или иных АО в качестве геропротекторов.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 08-04-00722) и НИИ митоинженерии МГУ.

СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ОСВЕЩЕНИЯ, МЕЛАТОНИНА И ГЕНОТИПА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ *DROSOPHILA MELANOGASTER*

А.А. Москалев¹, А.В. Кременцова², О.А. Малышева¹

¹Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

²Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
г. Москва, Россия

Изучено сочетанное действие светового режима (круглосуточных освещения или темноты) и антиоксиданта мелатонина на продолжительность жизни (ПЖ) особей дрозофилы лабораторной линии дикого типа (*Canton-S*), мутантов с нарушенной детоксификацией активных форм кислорода (*Sod*) и мутантов с дефектной эксцизионной репарацией ДНК (*mus210*). Показано, что содержание имаго дрозофил в условиях круглосуточного освещения приводит к снижению средней ПЖ и/или максимальной ПЖ по сравнению с проживанием в условиях круглосуточного затемнения. Добавление мелатонина в пищу мух оказало геропротекторное действие, прежде всего, в условиях темноты. Наиболее значимые отличия

отмечены у мух линии с мутацией фермента детоксикации свободных радикалов *Sod*. Такие эффекты зарегистрированы у особей обоих полов. Полученные данные были аппроксимированы функцией Гомпертца. Также проводился статистический анализ полученных результатов. В частности, он показал, что механизмы, обуславливающие влияние на продолжительность жизни освещения и мелатонина, по-видимому, различаются.

КОМПЕНСАЦИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, СВЯЗАННОЙ С НЕОБРАТИМОЙ ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИЕЙ ТИМУСА, И РАЗРАБОТКА ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОМПЕНСАЦИИ ЭНКОПРЕЗА

А.В. Куликов¹, А.Е. Машков², Д.А. Куликов¹

¹ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
г. Пущино, Россия

E-mail: kulikov@iteb.ru

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия

E-mail: malexe@yandex.ru

На сегодня не вызывают сомнений объективные данные, свидетельствующие о довольно интенсивной и необратимой возрастной инволюции тимуса, в то же время снижение эндокринной активности тимуса играет ключевую роль в возрастных дисфункциях иммунной системы (Makinodan, 1980; Zatz, Goldstein, 1985; Miller, 1991; Anisimov et al., 1993; Смирнов, Фрейдлин, 2002; Анисимов и др., 2008). Эти факты заставляют исследователей искать пути замедления старения иммунной системы. На этом пути использовали различные трансплантологические модели, но так как иммунологическая система не дает возможность чужеродным тканям длительно функционировать в организме реципиента, эксперименты в этой области постепенно прекратились. Вместе с тем известно, что некоторые области организма млекопитающих обладают свойствами относительной иммунопривилегированности. Это позволяет проводить пересадку клеток и тканей в эти участки без применения иммуносупрессивной терапии или минимизировать ее.

В своей работе мы использовали свойства иммунологической привилегированности ЦНС, передней камеры глаза и семенника.

В результате многолетних исследований по использованию клеток донора в качестве контейнеров для переноса ауто-, алло-

или ксеногенной генетической информации создан ряд новых подходов, позволяющих значительно снизить темп необратимой возрастной инволюции тимуса в разных возрастных группах, другими словами, замедлить скорость старения Т-клеточного звена иммунологической системы, повышая защиту организма от инфекций, онкогенов, последствий стрессов; добиться пожизненной полной или частичной компенсации экспериментального диабета; после радиационного стресса (сублетального облучения в дозе 4 Гр) добиться ускоренного восстановления иммунологического статуса; в 19 раз снизить месячную смертность после летального облучения животных в дозе 8 Гр.

Кроме того, разработан трансплантологический способ компенсации энкопреза – заболевания, значительно сокращающего продолжительность жизни вследствие серьезных психических расстройств, связанных с данной патологией.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ – проект № 07-04-12048 и программы Президиума РАН «Поддержка инноваций» 2006, 2007; «Поддержка инноваций и разработок» 2009.

ПЕПТИДЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ И УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

В.Х. Хавинсон

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия

E-mail: khavinson@gerontology.ru

Введение животным низкомолекулярных пептидов, выделенных из тимуса и эпифиза, а также синтезированных аналогов в многочисленных экспериментах способствовало достоверному увеличению средней и, в ряде случаев, максимальной продолжительности жизни. Введение пептидов угнетало рост перевиваемых опухолей, тормозило спонтанный и индуцированный канцерогенез у крыс и мышей различных линий, включая трансгенных. В эксперименте было установлено, что короткие пептиды (ди-, три-, тетрапептиды) обладают достоверной тканеспецифической (геноспецифической) активностью как в культуре клеток, так и в экспериментальных моделях у молодых и старых животных. Установлено, что пептиды активируют гетерохроматин в клеточных ядрах лимфоцитов крови у людей старческого возраста. Крайне важным явилось обнаружение способности пептидов индуцировать диффе-

ренцировку полипотентных клеток. Установлено, что пептиды Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly при введении в организм трансгенных мышей подавляют в 2-3.6 раза по сравнению с контролем экспрессию гена HER-2/neu (рак молочной железы человека). Это подавление экспрессии гена сопровождается достоверным уменьшением диаметра опухоли. Обнаружено, что добавление тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly в культуру легочных фибробластов человека индуцирует экспрессию гена теломеразы, активность теломеразы и способствует удлинению теломер в 2.4 раза. С использованием ДНК-микрочиповой технологии исследовано влияние ди- и тетрапептидов на экспрессию 15247 генов сердца и головного мозга мышей. Методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области растворов синтетической двойной спирали ДНК и тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly обнаружен концентрационно зависимый гиперхромный эффект. В специальном эксперименте установлено, что разделение цепей (плавление) свободной ДНК происходит при температуре +69.5 °С. В системе ДНК с тетрапептидом плавление спирали произошло при +28 °С и сопровождалось снижением показателей энтропии и энтальпии примерно в два раза, что указывает на физиологический характер этого процесса.

Результаты исследований дают основание полагать, что пептиды обладают способностью комплементарно регулировать экспрессию генов. Этот процесс является фундаментом развития и функционирования живой материи, а старение представляет собой эволюционно детерминированный биологический процесс возрастного изменения экспрессии и структуры генов.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ КРЫС W1STAR

О.Г. Шевченко¹, Н.Г. Загорская¹, М.В. Козлов², Л.Н. Шишкина²

¹Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

E-mail: shevchenko@ib.komisc.ru

²Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
г. Москва, Россия

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

Известно, что процессы перекисного окисления липидов играют важную роль в старении организма. Однако значимость антиоксидантного (АО) статуса различных тканей в этих процессах исследована недостаточно.

Целью работы явилось изучение возрастных изменений в липидах эритроцитов крови и печени крыс линии Wistar, характеризующихся относительно низкой антиокислительной активностью (АОА) липидов печени. Проанализированы АОА, антипероксидная активность липидов/содержание в них пероксидов, состав липидов и фосфолипидов тканей животных (самцов) следующих возрастных групп: 2 мес. (масса тела 160-200 г), 3 мес. (200-250 г) и 21 мес. (350-470 г).

В липидах исследованных тканей животных разного возраста выявлены достоверные различия как самих физико-химических характеристик и количественного соотношения различных фракций липидов, так и масштаба и характера взаимосвязей между изученными показателями. Полученные данные будут обсуждаться с точки зрения роли АО статуса тканей в механизмах старения.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ

О СХЕМАХ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

Б.А. Кауров

Российский геронтологический научно-клинический центр, г. Москва, Россия
E-mail: bokar@mail.ru

В настоящее время в научной литературе опубликовано две схемы старения человека, авторы которых John D. Furber (2001-2008) и Pat Lagley (2008). Коллектив авторов из фонда «Наука за продление жизни» предложил свою схему старения (2009). В отличие от схемы Pat Lagley другие две схемы старения принципиально не отличаются друг от друга, кроме незначительных деталей и набором включенных в них элементов, и ориентированы, на мой взгляд, в основном на учебно-образовательные цели. Эти схемы имеют существенные недостатки. Первый – это невозможность отобразить на ней сотни и тем более тысячи связей, которые визуальным образом могли бы нормально восприниматься и быть понятными. Второй серьезный недостаток подобных схем заключается в их статичности и невозможности динамического моделирования включенных в них процессов на основе мультимедийных технологий. Pat Lagley в своей схеме-презентации попытался продемонстрировать новый подход, который позволяет решать и научные задачи, т.е. получать новые знания и закономерности на основе исходной информации. По существу, его презентация, созданная на основе схемы Furber, означает переход от представления процесса старения в виде обычной схемы к представлению в виде аналога формализованной модели. Поэтому составление схем старения как промежуточной формы при переходе на формализованную модель старения человека, несмотря на имеющиеся у них недостатки, вполне оправдано. Создание подобных системных формализованных моделей, на мой взгляд, должно лежать в основе самостоятельного направления в геронтологии – компьютерного си-

стемного моделирования процессов старения человека, тесно пересекающимся с другим новым направлением, – возрастной биоинформатикой человека (Кауров, 2009). В моей схеме старения человека, состоящей из 45 специализированных модулей (Кауров, 2009), лежат несколько другие принципы ее создания. В частности, кроме подхода «снизу» (молекулярно-генетического), используется подход «сверху». Действительно, обычно мы все умираем от остановки дыхания или сердца, которым предшествуют дыхательная или сердечная недостаточность соответственно. Этот процесс можно продолжить дальше по нисходящей линии, спускаясь в итоге на молекулярно-генетический уровень. С этой точки зрения, все указанные события, предшествующие смерти, можно рассматривать как возрастные изменения, в которых старость как таковая не фигурирует в качестве независимого процесса, а на определенном этапе онтогенеза человека «вплетается» в его возрастные заболевания. Иначе говоря, при данном подходе старость не выделяется в явном виде как особый самостоятельный процесс со своими специфическими биомаркерами (которые в действительности таковыми не являются), а «растворяется» во множестве разных возрастных изменений, оказывающих разное удельное влияние на вероятность смерти человека. Вопрос: «почему мы стареем?» заменяется на другой вопрос: «почему мы умираем?». Для разработки этого подхода необходимо иметь детально прописанные схемы (карты) возрастных изменений человека, в том числе его основной возрастной патологии, и соответствующие базы данных, работа по созданию которых сейчас активно ведется.

О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Б.А. Кауров

Российский геронтологический научно-клинический центр,

г. Москва, Россия

E-mail: bokar@mail.ru

В связи с определенными успехами в области изучения молекулярно-генетических механизмов старения разных лабораторных объектов и их общности по ряду признаков появилась надежда на возможность адекватного переноса хотя бы части этих механизмов на человека. Однако здесь возникает вопрос о том, на какие фундаментальные процессы жизнедеятельности человека, связанные с процессом старения, в первую очередь должны быть направ-

лены эти механизмы. Анализ имеющихся в настоящее время данных (кстати, весьма противоречивых) приводит к выводу, что таким фундаментальным процессом может быть способность организма к управляемому клеточному делению в разных типах тканей и поддержанию устойчивого структурно-функционального гомеостаза в неделящихся клетках. Именно возрастное нарушение этих процессов приводит в итоге к клеточному старению и последующему старению целого организма. Поэтому генетическая регуляция продолжительности жизни (ПЖ) особи должна быть связана, на мой взгляд, в первую очередь с указанными процессами. В настоящее время можно считать установленным, что клеточное старение обусловлено взаимодействием двух основных процессов – репликативного и стресс-индуцированного старения. При этом, если мы уже сейчас можем выделить несколько основных типов стрессов (генотоксический, оксидативный, температурный, метаболический, физиологический) и многое знаем об их механизмах, то в отношении причин репликативного старения пока много неясно. Безусловно, репликативное укорочение теломер (Оловников, 1971) есть только одна из причин этого типа клеточного старения, но далеко не единственная. Возрастное изменение паттерна эпигенетической активности генов может быть второй феноменологической причиной такого типа старения (Кауров, 2007). Относительная устойчивость изменения этого паттерна указывает на неслучайность этого процесса, а следовательно, на наличие молекулярно-клеточных механизмов его регуляции. В монографиях А. Москалева (2008) и В. Анисимова (2009) дается подробный обзор ряда известных в настоящее время генетических и молекулярно-клеточных регуляторных каскадов, которые существенным образом могут влиять на разные механизмы старения и ПЖ лабораторных объектов. Однако ввиду сложности и не полной изученности этих каскадов пока трудно говорить о степени эффективности их влияния на ПЖ человека. Для выяснения этого вопроса, на мой взгляд, весьма перспективным является изучение (в том числе с помощью возрастной биоинформатики; Кауров, 2009) взаимосвязей упомянутых регуляторных каскадов с возрастными изменениями паттерна эпигенетической активности генов. Возможно, именно на этом пути нас ждут дальнейшие успехи в понимании фундаментальных генетических и молекулярно-клеточных механизмов старения человека.

**KEY ROLE OF DEFORMATION HARDENING
AND FATIGUE SOFTENING OF BIOLOGICAL TISSUES
IN EVOLUTION, AGING, CANCER AND DISEASES**

V.P. Kisel

Institute of solid state physics, RAS, Chernogolovka, Russia

E-mail: kisel@issp.ac.ru

It was shown that all types of phase transformations (PT) are determined by the deformation mechanisms *at phase interfaces* first of all (including biological tissues, BT) [1-2]. There are a lot of experimental evidences that the liquid (gas, plasma) shearing is determined by the so-called dynamic viscosity, η , which is closely related to the standard dislocation work hardening (DWH) and softening (DWS) in solids [1]. Two main deformation processes determine BT fatigue (aging): the chain of PT from DNA up to cells under body metabolism (including nutrition) and physiological stress, and the confining effects of micro- and nanoenvironments [1]. The metabolism under electron fatigue deformation of BT in the electron-transport-chains of mitochondria is determined by the reverse DWS flow of electric currents. The softening due to the Bauschinger effect determines deformation durability of crystals and the longevity of BT [1]. The data of work [3] strictly confirms this by the facts that the life span of 12 species (birds and mammals) the less the more the rate of H_2O_2 -defects nucleation at the reverse electron transfer in mitochondria of cardiomyocytes. This means that it is the *lower reverse deformation stress* that makes the higher longevity of BT, and it is supported by the absence of high life span at the *direct* electron transfer (the direct stage of the Bauschinger effect) [3]. This is in line with the mechanism of charged particle superconductivity in solids, superfluidity in liquids, superdiffusion in severe deformed (up to nanostructures) crystals, enhanced dissolving or catalysis, etc., which is always concerned with abrupt rise in deformation hardening of materials [2]. Since the mechanisms of deformation in solids, liquids, biological tissues (BT), gases, plasma are the same [1], we have a well-founded expectation to see the same superfluid-hardening PT to malignant cells due to their abrupt hardening and high rate of proliferation [1]. This makes the cancer cell Young's modulus *softer* than in the neighbored healthy cells [4] and immortal like the long-living currents in superconductivity or continuous slipping as superfluid films of liquid HeII on the hard walls. This means that the drag of cell elements plays the key role in their PT. The data of work

on fruit flies (*Drosophila*) [5] confirm this: the aging of embryonic stem cells (ESC) had made their asymmetric fission, and tissue homeostasis had been weakened due to wrong orientation of stem cells and thus delaying the cell cycle. This means that the cell aging - DWH of their intercellular liquid – localizes its deformation mainly in the fixed directions like in solids under DWH [1-2], thus preventing ESC from the right orientation. Recent data confirms the possibility of human ESC subpopulations of the same origin to develop into the malignant ones with small changes in chromosome structure [6] like the wide spectrum of DWH of dislocations from the same source in solids [1]. This is in line with partial or complete spontaneous reversible deformation as in weak DWH-solids [7] and spontaneous involution of cancerous tumors (in the low DWH small or young BT) under physical and chemical stress [1], etc.

References

1. Kisel V.P., Kissel N.S. In: Functional Foods for Chronic Diseases, Richardson, TX (USA), Ed. by Dr. Martirosyan D.M., p. 213-234 (2006).
Kisel V.P. et al. Philos. Magazine (London), 1993, v. 67A, No 2, p. 343-360.
Kissel N.S., Kisel V.P. Mater. Sci. Eng. 2001, v. 309-310A, p. 356-359.
2. Kisel V.P., arXiv.org/abs/0009246 (2000). Uzbek J. Physics, v. 2, No 1, p. 89-93 (2000).
Kisel V.P., arXiv.org/abs/0905.4428v1 (2009).
3. Lambert A.J., Boysen H.M., Buckingham et al. Aging Cell. 2007, v. 6, p. 607-618.
4. Cross S.E., Jin Y.-S., Rao J., Gimzewski J.K. Nature Nanotech. 2007, v. 2, No 12, p. 780-783.
5. Cheng J., Turkel N., Hemati N. et al. Nature (London). 2008, No 7222, p. 599-604.
6. Werbowetski-Ogilvie T.E. et al. Nature Biotechnol. 2009, v. 27, p. 91-97.
7. Kisel V.P. Mater. Sci. Forum, 1993, v. 119-121, p. 233-238.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОЗРАСТНОЙ РЕАКЦИИ НА УМЕРЕННЫЕ СТРЕССОВЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

А.И. Михальский¹, D. Wu^{2, 3}, A.I. Yashin³

¹ Институт проблем управления РАН, Москва, Россия

E-mail: mpostok@ya.ru

² Department of Integrative Physiology, University of Colorado at Boulder,
Boulder, USA

E-mail: bdeging.wu@duke.edu

³ Center for Population Health and Aging, Duke University, Durham, USA

E-mail: aiy@duke.edu

Изучается влияние многократного слабого термического стресса на выживаемость нематод *C. elegans*. Для моделирования кривых дожития используется двухфазная модель Стрелера-Милдвана [2], основанная на гипотезе о линейном снижении с возрастом витальности и переключении уровня защиты организма от внешнего стресса во второй половине жизни [1]. В результате воздействие, оказанное на организм в начале жизни, проявляется в снижении смертности в более старшем возрасте [1].

Анализы результатов экспериментов, в которых изучалась выживаемость нематод *C. elegans* после многократного умеренного термического стресса [3], показали, что горметический эффект термического стресса, проявляющийся в увеличении продолжительности жизни по сравнению с контролем, выражается в снижении скорости старения после возраста 15 дней. При этом для возраста старше 15 дней не наблюдается линейной зависимости между параметрами b и lna в модели дожития Гомпертца, известной как корреляция Стрелера-Милдвана. Для параметров модели Гомпертца дожития до возраста, не превышающего 15 дней, отрицательная корреляция между параметрами b и lna наблюдается.

Полученные результаты уточняют механизм модуляции продолжительности жизни в результате стрессового воздействия и могут служить ориентиром для постановки новых экспериментов по влиянию стресса на продолжительность жизни.

Литература

1. Michalski A.I., Johnson T.E., Cypser J.R., Yashin A.I. Heating stress patterns in *Caenorhabditis elegans* longevity and survivorship // *Biogerontology*, 2001. Vol. 2. P. 35-44.
2. Strehler B.L., Mildvan A.S. General Theory of Mortality and Aging // *Science*, 1960. Vol. 132. P. 14-21.
3. Wu D., Cypser J.R., Yashin A.I., Johnson T.E. Multiple mild heat-shocks decrease the Gompertz component of mortality in *Caenorhabditis elegans* // *Exp. Gerontol.*, 2009. Vol. 44. P. 607-612.

FROM LONGEVITY GENES TO THE LONGEVITY NETWORKS

R. Tacutu, A. Budovsky, M. Wolfson, V.E. Fraifeld
Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel
E-mail: vadim.fraifeld@gmail.com

In spite of enormous efforts and accumulated knowledge, our capabilities for tackling aging and age-related diseases (ARDs), and ultimately to promote longevity are still very modest. What is lacking – essential data on key players, efficient analytic tools, or both? Here we discuss how the existing data may be integrated and analyzed in the context of miRNA-regulated protein-protein interaction (PPI) networks. Specifically, the following questions have been addressed: 1) Do longevity-associated genes (LAGs) display any distinct features? 2) To what extent the LAGs established in model organisms, are relevant to human longevity? 3) How all this could help in searching for new pro-longevity targets?

One of the remarkable features of LAGs is their high evolutionary conservation. Consequently, the majority of LAGs have orthologs in humans, suggesting their relevance to human aging and longevity as well. Another remarkable feature of LAGs is that they are highly interconnected and, thus, may act in a cooperative manner ('Longevity Networks'). The proposed model highlights the strong molecular links between aging, longevity, major ARDs (atherosclerosis, cancer, Alzheimer's disease, type 2 diabetes) and related processes (oxidative stress, chronic inflammation). This includes (i) common genes and miRNAs; (ii) numerous direct and indirect PPIs, and ultimately (iii) the possibility to form a common miRNA-regulated PPI network. A gradual decrease in the network robustness along with the fragility of individual nodes are proposed as being the common mechanisms of both aging and ARDs. Of note, many genes of the common network are essential and display features of antagonistic pleiotropy. This suggests the possibility and even the preferentiality of initiating the longevity-promoting interventions in adult life. The predictive power of the model has recently received an experimental validation: post-developmental silencing of the candidate genes through RNA interference (siRNAs) significantly extended life span in *C. elegans*. The proposed model could help in searching for potential pro-longevity targets. The results are organized in the NetAge database – an online database and network analysis tools for biogerontological research (<http://www.netage-project.org>).

This work was supported by the European Union FP7 Health Research Grant number HEALTH-F4-2008-202047.

СРЕДОВАЯ МОДИФИКАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ДОЛГОЛЕТИЯ

А.В. Халявкин^{1, 2}, A.I. Yashin³

¹ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
г. Москва, Россия

E-mail: ab3711@mail.sitk.net

² Институт системного анализа РАН, г. Москва, Россия

E-mail: antisenesc@mail.ru

³ Duke University, Durham, NC, USA

Влияние генетики на величину продолжительности жизни и характер старения может опосредоваться и разворачиванием генетической программы старения, если таковая существует, и генетически обусловленной «проектной» надежностью конструкции организма, ухудшающейся в процессе жизнедеятельности из-за неполного восстановления этой надежности после перманентных стохастических событий, и от комбинации этих причин. Причем в норме влияние генетики значительно *только* в случае межвидовых различий (несколько порядков величин). Тогда как вклад наследственности в варьированность внутривидовой продолжительности жизни (если исключить довольно редкие случаи прогерии) составляет *всего* 20%. По данным ВОЗ темп старения человека на 10% зависит от уровня жизни, на 20 – от генотипа, на 20 – от окружающей среды и на 50 – от образа жизни. Значит, экологические факторы и индуцированная ими активность, во многом влияющая на образ жизни, вносят наибольший вклад в реализацию генетического потенциала долголетия. Оценить насколько он велик весьма затруднительно. При том, что потенциальная иммортальность клеточных популяций, составляющих сложный организм, совместима и с неограниченностью этого потенциала, и с конечностью во времени его носителя. Анализ закономерностей кинетики выживания когорт и статистики их смертности в зависимости от внешних условий и индуцируемых ими режимов жизнедеятельности позволяет понять «почему стареет организм, состоящий из потенциально бессмертных клеток». И, судя по всему, стареет он не по «программе» и не из-за постулируемой ограниченности восстанавливающих систем, а в результате функционирования в пессимальных режимах жизнедеятельности, диктуемых неадекватными условиями существования. Если это так, то стратегия интенсификации и экстенсификации детализации «внутренних механизмов старения», чему посвящено подавляющее большинство исследований, окажется бесплодной. Хотя, обобщив ме-

тодами системной биологии массив полученных данных, в конечном итоге она приведет к аналогичным выводам – первопричину старения бесполезно искать внутри организма. Известно, что лишь 5% всех случаев болезни Альцгеймера и рака молочной железы связаны с определенными аллелями, а остальные 95% – с негативными влияниями среды и образа жизни. Поэтому возможное устранение вредного влияния указанных аллельных вариантов даст лишь незначительный эффект. При прогериях эффект будет еще меньшим.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЫМИРАНИЯ КОГОРТ И ИХ НАСЛЕДУЕМОСТЬ

С.В. Мыльников

Санкт-Петербургский государственный университет,
г. Санкт-Петербург, Россия

Исторически при анализе смертности когорт экспериментальных животных в большинстве исследований оценивали среднюю продолжительность жизни, с последующим сравнением этих оценок с помощью *t*-критерия Стьюдента. Несмотря на то, что распределение индивидуальной продолжительности жизни не является Гауссовым, этот способ получил широкое распространение в литературе.

С другой стороны, основной закон смертности, предложенный Б. Гомперцом, постулировал экспоненциальную зависимость интенсивности смертности от возраста.

В то же время в пакетах прикладных статистических программ присутствуют разделы анализа кривых выживания, основанные на статистике Каплана-Майера, где сравнение ведут с помощью Лог-ранк теста. Этот метод был разработан для ситуаций, когда у исследователя нет времени ожидать гибели последнего из долгоживущих организмов. Более того, он чрезвычайно трудоемок для когорт, превышающих 100 особей. Анализ 66 кривых дожития дрозофил, полученных нами, позволил предложить иной метод расчета параметров вымирания, а именно – аппроксимацию кривой доза–эффект.

Поскольку данная кривая при увеличении возраста когорты асимптотически стремиться к нулю, мы также предлагаем оценивать точку на оси X, которой соответствует значение функции (доля живых особей), равное 1%. Этот возраст мы будем называть «ожидаемой максимальной продолжительностью жизни». Сравнительный анализ показал, что коэффициент детерминации модели Доза–Эффект статистически значительно превышает коэффициент детерминации для модели Гомперца.

Пол	Модель Доза–Эффект			Модель Гомперца	
	МеГЖ 99% ДИ	Наклон 99% ДИ	ОМГЖ 99% ДИ	Старт 99% ДИ	Наклон 99% ДИ
Самки	0.87 0.75-0.99	0.59 0.37-0.97	0.59 0.38-0.97	0.30 0.13-0.91	0.32 0.14-0.91
Самцы	0.96 0.75-0.99	0.33 0.15-0.92	0.55 0.34-0.96	0.22 0.08-0.87	0.70 0.48-0.98

Была проведена оценка наследуемости параметров двух моделей. Обнаружено, что наивысшим коэффициентом наследуемости и наименьшим доверительным интервалом характеризуется параметр Медианная продолжительность жизни (MeПЖ) кривой доза-эффект. Результаты оценок наследуемости представлены в таблице.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Анисимов В.Н.	4	Колосова Н.Г.	11, 57	Прудченко И.А.	48
Аркадьева А.В.	46	Колчева Н.Е.	23	Рабинович Е.И.	43
Баранов В.С.	36	Корболина Е.Е.	11	Рощина Н.В.	15
Белый В.А.	47	Королева А.Г.	12	Рубцова М.П.	8, 16
Блимки М.	10	Короленкова Л.И.	16	Сейлиева Н.А.	30
Божков А.И.	5	Кочева Л.С.	47, 54	Семенов В.А.	49
Бондаренко Т.И.	48	Кременцова А.В.	49, 58	Симоненко А.В.	15
Бурлакова Е.Б.	49	Куликов А.В.	59	Скворцов Д.А.	8, 16
Вележанинов И.О.	14, 35	Куликов Д.А.	59	Смекалова Е.М.	8, 17
Волкова Н.Е.	32	Логвина Н.	8	Смирнова Т.Ю.	30
Воробьева А.К.	49	Майборода Е.А.	48	Соколик В.В.	18
Воробьева Л.И.	32	Малыгина Н.А.	24	Спасов А.А.	51
Глотов А.С.	36	Малышева О.А.	40, 58	Спивак Д.Л.	30
Глотов О.С.	36	Манта Р.Р.	10	Спивак И.М.	30, 46
Грач А.А.	6	Машков А.Е.	59	Тельнов В.И.	31, 43
Григоркина Е.Б.	29	Мезенцева В.Н.	14, 35	Теренина М.Б.	49
Громенко Е.В.	7	Мирзоев С.С.	25	Тимошкин О.А.	12
Донцова О.А.	7, 8, 16, 17,	Мионов М.В.	54	Туктарова И.А.	27
		Митчел Р.Е.Д.	10	Фаткуллина Л.Д.	49
		Михалева И.И.	48	Филипоненко Н.С.	32
Елсукова Е.Е.	38	Михальский А.И.	68	Хавинсон В.Х.	60
Ерохин В.Н.	49	Мишарина Т.А.	49	Халявкин А.В.	70
Есипов Д.С.	50	Москалев А.А.	14, 20, 35, 40,	Хохлов А.Н.	33, 50, 55
Загорская Н.Г.	44, 61				
Захарчук А.Г.	30			Хрустова Н.В.	39
Зверева М.Э.	8, 16, 17, 21	Мурадян Х.К.	42	Цепилов Я.А.	11
Зиновьева В.Н.	51	Мустафина О.Е.	27	Чернышова В.В.	51
Иванов С.В.	52	Мустафина Р.Ш.	27	Чернышова Д.О.	14
Карманов А.П.	47, 54	Мыльников С.В.	72	Шапошников М.В.	20
Карманова Ю.А.	54	Назарова Г.Г.	28	Шаранов Ю.С.	21
Кармушаков А.Ф.	55	Насибуллин Т.Р.	27	Шевченко О.Г.	44, 61
Кауров Б.А.	63, 64	Нифатов А.П.	56	Шестакова Е.Н.	32
Квитко О.В.	9	Оленев Г.В.	29	Шишкина Л.Н.	39, 44, 61
Кириллова Е.Н.	43, 56	Омельяничук Л.В.	13	Шпанченко О.В.	7
Кирильчик С.В.	12	Павлова Л.С.	16	Шубернецкая О.С.	8, 21
Киселев Ф.Л.	16	Пасюкова Е.Г.	14, 15	Budovsky A.	69
Клебанов А.А.	55	Паук В.В.	27	Fraefeld V.E.	69
Климова Е.М.	5	Петрова О.А.	17	Kisel V.P.	66
Климович М.А.	39	Печникова А.А.	47	Tacutu R.	69
Клоков Д.Ю.	10	Плюснина Е.Н.	14	Wolfson V.	69
Кожевникова О.С.	11	Полина И.Н.	54	Wu D.	68
Козлов М.В.	39, 61	Прудова Т.А.	54	Yashin A.I.	68, 70

СПОНСОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ



Фонд «Наука за продление жизни»

Российский благотворительный фонд поддержки научных исследований.

Цель фонда «Наука против старения» – добиться разработки и применения научных методов для существенного продления здорового периода человеческой жизни.

Web: <http://www.scienceagainstaging.com>



Институт биологии старения

Частная исследовательская организация.

Основное направление работы института – фундаментальные и прикладные исследования в области механизмов старения и путей замедления старения. В большинстве случаев исследования осуществляются на базе других научных учреждений. ИБС осуществляет координацию и планирование экспериментов, поиски финансирования, информационную поддержку, помощь в поиске и закупке оборудования, расходных материалов и прочего.

Web: <http://bioaging.ru/>



Life Extension Research Foundation

Литовский международный некоммерческий фонд «Life Extension Research» выступает инициатором и обеспечивает выполнение исследований процессов старения и механизмов регуляции продолжительности жизни, оказывает всестороннюю поддержку исследователей и организаций, выполняющих такие исследования, способствует распространению информации между научными организациями и членами научного сообщества.

Web: <http://www.l-e-r.org/>

Научное издание

Международная конференция

ГЕНЕТИКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И СТАРЕНИЯ

Тезисы докладов

*Рекомендовано к изданию
ученым советом Института биологии Коми НЦ УрО РАН*

Редактор Т.В. Цветкова
Оригинал-макет Е.А. Волкова
Художник О.П. Велегжанинов

Лицензия № 0047 от 10.01.1999.

Компьютерный набор. Подписано в печать 8.03.2010.
Формат 60×90^{1/16}. Бум. офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 4.75. Уч.-изд. л. 4.75. Тираж 100. Заказ 14.

Информационно-издательский отдел Коми научного центра УрО РАН.
167982, ГСП, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48