

Московское общество испытателей природы
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

ДОКЛАДЫ МОИП

Секция Геронтологии



Том 61

Геропротекторы

Москва, МОИП, 2016

**Доклады МОИП. Том 61. Секция Геронтологии.
Сборник статей. – М.: Издатель Мархотин П.Ю., 2016. 125 с.
Издание выпускается ежегодно.
Издание рецензируемое, представлено в РИНЦ.**

УДК 612.67.68

В сборнике представлены научные статьи авторов на основе докладов, прочитанных на заседаниях Секции геронтологии Московского общества испытателей природы за 2015-2016 гг. Основной тематикой сборника является теоретический обзор геропротекторов как класса средств антивозрастной медицины.

Редакционная коллегия:

В.Е.Чернилевский, к.т.н., председатель секции, ответственный редактор; В.И.Донцов д.м.н., научный редактор; В.Н.Крутько, к.б.н., д.т.н., профессор, редактор; А.А.Кудашов, к.т.н., редактор.

В подготовке издания принимали участие:

- НП «Национальный геронтологический центр»;
- Лаб. экспериментальной и прикладной геронтологии
ООО «Всесоюзный научно-исследовательский и проектный институт мономеров» (ВНИПИМ);
- Лаб. системного анализа и информационных технологий в медицине и экологии Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН (ФИЦ ИУ РАН).

Электронный адрес редакции:

chernilevskyve@mail.ru ; dontsovvi@mail.ru

© МОИП

Издательство «Издатель Мархотин П.Ю.». П.л. 8,0 Тираж 100 экз.

ГЕРОПРОТЕКТОРЫ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД: КЛАССЫ, ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ.

Донцов В.И., Крутько В.Н.

Под геропротекторами (ГП) понимается весьма разнородная группа средств, аппаратов, препаратов и способов воздействия на процессы старения организма, направленных на достижение различных эффектов антистарения общего и частного действия – различных целей: отмена смерти (*бессмертие*), отмена старения (*вечная молодость*), замедление старения (*долголетие*), обращение старения (*омоложение*), отсутствие возрастных заболеваний (здоровая *«естественная старость»*), сохранение высокой физической и психической активности (*биостимуляция*). Имеется значительное количество ГП с различными доказанными геропротекторными эффектами на животных, однако до настоящего времени ни для одного геропротектора не имеется строгого доказательства его долговременной эффективности для человека, удовлетворяющего современным требованиям доказательной медицины. Однако, на основе данных, полученных на животных, наблюдающихся кратковременных эффектов и теоретических соображений о механизмах положительного действия ГП на процессы старения, ГП широко используются в центрах здоровья, центрах медицины антистарения, в косметологии и т.п. учреждениях. Традиционно применяются: технологии *здорового образа жизни (ЗОЖ)*; *адаптогены*; психо- и физические *стимуляторы*; *иммуностимуляторы* как отдельная и перспективная группа ГП в том числе повышающая ПЖ; группы *биостимуляторов* (тканевые экстракты и стволовые клетки – СК); *гормоны*, как регуляторы обмена веществ и замещающая гормональная терапия; группа *«очищающих»* организм средств (энтеросорбенты и стимуляторы обмена, функции печени и почек); *замещающие* препараты (ферменты, витамины и микроэлементы); препараты влияющие на *память и психику*; *антигипоксические*; наконец, вся *косметология и эстетическая хирургия*. Методологически верным является патогенетическая классификация ГП, привязанная к общей схеме старения: его причине, главным механизмам старения, синдромам старения и отдельным внешним проявлениям старения, что открывает пути влияния на старение.

Введение.

Понятия *«геропротектор»* и *«геронтология»* были введены в научный обиход известным российско-французским ученым, нобелевским лауреатом И.И. Мечниковым. Дословный перевод термина *«геропротектор»* – *«защищающий от старения»*, а суть термина – *«сдерживающий старение и таким образом продлевающий жизнь»*. В научной литературе используются также многочисленные синонимы: *“anti-aging drugs”, “longevity therapeutics”, “gerosuppressant”, “aging-suppressant”* и др.

Интенсивный поиск средств, влияющих на старение (геропротекторов – ГП), возобновившийся в последнее время, требует анализа самой проблемы геропротекторов, так как под ними понимают самое разное: препараты, приборы, стиль жизни, диеты, косметику и эстетическую хирургию и пр. Необходим общий взгляд на проблему, классификация, оценка возможностей и перспектив эффективности ГП, а также задачи, стоящие перед ними.

Какие задачи ставятся перед геропротекторами.

Под ГП понимается весьма разнородная группа средств, препаратов и воздействий на организм, которые направлены в общем случае на решение нескольких различных по существу задач:

1. Отмена «смерти от старости» (понимается как *Бессмертие*).
2. Отмена самого старения (понимается как *Вечная молодость*).
3. Замедление старения (понимается как *Долголетие*).
4. Обращение старения (понимается как *Омоложение*).
5. Отсутствие возрастных заболеваний (здоровая «*Естественная старость*»).
6. Сохранение высокой физической и психической активности (*Биостимуляция*).

Все эти задачи требуют отдельного рассмотрения, но перед этим следует рассмотреть типологизацию самих ГП по их сущности и природе.

Типы геропротекторов по их природе.

1. ГП как средства общего типа действия (ЗОЖ) – ГП как *распорядок* жизни: распорядок работы и отдыха, жизни в целом, физический и психический режимы, диеты, экология и пр.

2. ГП как типы влияний на организм, т.е. ГП как *метод* воздействия на организм:

- Гипокситерапия.
- Гиперкапния.
- Оксигенотерапия.
- Озонотерапия и пр.
- Косметология в целом, в т.ч. эстетическая хирургия.

3. ГП как аппаратные средства, т.е. ГП как *аппараты*:

- Гипоксикаторы.
- Гиперкапникаторы.
- Оксигенаторы, в т.ч. Гипербарической оксигенации.
- Озонаторы.
- Различные аппараты физиотерапии.
- Климатизаторы, аппараты очистки воды и пр.

4. ГП как лекарственные, тканевые и органные *препараты и средства*:

- Влияющие на важные механизмы естественного старения:
 - «защищающие» молекулы и клетки от гибели: антиоксиданты и пр.;
 - заместительная терапия — гормоны, ферменты, витамины, иммунофармакология, стволовые клетки и пересадки органов и тканей, а также искусственные органы;
 - средства «очистки организма» и пр.
- Средства *лечения возрастных заболеваний* (антиатеросклеротические, антидиабетические, антиишемические и пр.).
- *Стимуляторы* физической и психической работоспособности (адаптогены, психостимуляторы и т.п.).

Наиболее часто используется рассмотрение ГП по эффекту их действия на механизмы и процессы естественного старения.

Типы геропотекторов по эффекту действия.

1. *Общестимулирующее* действие (ЗОЖ: физические нагрузки, диеты, экология и пр.), составляют общий фундамент геропотекторных воздействий любой природы.

2. *Адаптогены* (женьшень, солодка и пр., майтаке, кордицепс).

3. *Стимуляторы* физической и психической активности (ноотропные и психостимуляторы и пр.).

4. *Биостимуляторы*, активирующие клеточный обмен, обычно как тканевые экстракты (алоэ, плацента, плазмол, АЦС Богомольца, цитокины Хависона и пр.). В последнее время сюда входят также стимуляторы стволовых клеток собственного организма (аспирин, меликсам, StemFlo, Dermastem, G-inimer, Новостем, и пересадка СК).

5. *Гормоны*, как биостимуляторы, как регуляторы и как заместительная гормональная терапия (гормоны роста, щитовидной железы, половые гормоны, анаболики, эпифиз-гормоны — мелатонин, и пр.).

6. *Иммуностимуляторы*, как корректоры возрастного иммунодефицита и, как показывает новая иммуно-регуляторная теория старения, как стимуляторы клеточного роста соматических тканей.

7. *Детоксицирующие* (энтеросорбенты, центрофеноксин, лимфодренаж, активаторы печени, почек и потоотделения, стимуляторы обмена веществ и пр.).

8. *Витамины и микроэлементы* как традиционная группа ГП, как заместительная и общестимулирующая терапия. Традиционно используются вместе с ЗОЖ как обязательный фон всех типов лечебных,

профилактических и геропротекторных воздействий. Обычно применяют в комплексе и с адаптогенами и антиоксидантами (геримакс, динамизан, вит С). Так как существенным эффектом витаминов является восполнение их недостатка в организме, развивающегося с возрастом, сюда же можно отнести другие средства заместительной терапии – ферменты, а также заместительную гормонотерапию и пр.

9. *Антиоксиданты* и сходные препараты, защищающие молекулы и клетки от повреждений, прежде всего свободными радикалами.

10. *Антигипоксические средства*, т.к. тканевая и циркуляторная гипоксия – общее проявление старения: (гипербарическая) оксигенация и средства стимуляции – гипокситерапия и гиперкапния, а также озонотерапия.

11. *Нейротрансмиттерные* агенты самой различной природы, влияющие на нарушенные с возрастом обмен нейротрансмиттеров в вегетативной, гормоно-регуляторной областях, областях ответственных за память, обучение и высшие психические функции: наиболее известны ноотропные препараты и иМАО типа В (депренил).

12. Различные средства *физиотерапии*, в т.ч. электростимуляции мозга, (электро)акупунктуры.

13. *Косметология и косметическая хирургия* как коррегирующие внешние проявления старения.

Так как общей задачей ГП является влияние собственно на старение, то следует отдельно рассмотреть перспективы этого влияния.

Возможность отмены феномена смерти (*Бессмертие*).

Подсознательно интерес к старению предполагает не только отмену старения как феномена, о чем говорят открыто, но и самой смерти, о чем сейчас умалчивают, но на протяжении веков и тысячелетий именно бессмертие стояло как цель, достойная человека. Именно эта цель в том или ином виде декларируется и всеми религиями.

До настоящего времени путают представления об отсутствии старения и бессмертии: постоянно печатаются статьи о «бессмертной амебе», например. Однако, отсутствие старения, это всего лишь постоянная во времени вероятность смерти, а бессмертие – это принципиальная неуязвимость – нулевая вероятность смерти.

Отмена старения (*Вечная молодость*).

Многие геронтологи говорят о возможности полной отмены старения – достижении Вечной молодости. Однако, старение (накопление хаоса вплоть до полного распада системы) для не полностью открытых систем, к числу которых относятся высокоразвитые организмы, является неотменимым свойством, детерминированным

вторым законом термодинамики – законом возрастания энтропии в таких системах. Поэтому для процесса старения не нужны никакие специальные механизмы, старение происходит как следствие фундаментального закона природы.

Таким образом, глобальным фундаментальным механизмом старения любых систем и организмов является стохастический тип старения – самопроизвольный распад любых структур со временем происходящий путем случайных по природе и самых различных по существу конкретных разрушительных механизмов – накопление энтропии.

Старение нельзя отменить как общий феномен и как принцип, но ему можно противопоставить принцип внешней энергии для восстановления структур заново, что и используется всеми живыми организмами. Однако, для достижения вечной молодости нужен непрерывный и полный баланс разрушения/восстановления, причем на всех уровнях структуры организма (молекулы – клетки – надклеточные образования (нефроны, альвеолы и пр.) – органы – организм). Это возможно только для низко организованных организмов, например, типа гидры.

Для человека достижение полного самообновления означает новый организм, полностью новое тело, однако при этом встает пока еще не решенный вопрос о преемственности личности при такой трансформации тела. Возможным путем, над которым сейчас работают, является взаимодействие сознания-компьютер.

Замедление старения (*Долголетие*).

Исследования семейного долголетия показало, что это достигается в экологически благоприятных условиях здоровым образом жизни и наследованием устойчивости к заболеваниям старости, в частности, оптимальным уровнем обмена холестерина и глюкозы.

Это так называемое «естественное старение» в оптимальных условиях и с наследственным предрасположением к долголетию. Для достижения естественного старения необходимо активное использование методов и средств профилактической медицины, ЗОЖ, ранней диагностики и профилактики заболеваний и благоприятные социально-экономико-психологические условия жизни. Фактически, это многокомпонентная поддержка здоровья, которую практикуют многие «звезды» и состоятельные люди, что позволяет им выглядеть значительно моложе своих лет и жить на 5-10 лет дольше.

Обращение старения (*Омоложение*).

В течение тысячелетий «эликсир молодости» являлся предметом исканий алхимиков. В классических духовных учениях это – особый

тип энергии - «жизненная энергия», стоящая над физической, доступ к которой достигается духовными практиками.

В науке термин «омоложение» (rejuvenation) означает восстановление функций, сниженных с возрастом. В принципе, примером геропротектора, дающего такой эффект, являются физические упражнения, т.к. восстановление физических сил доступно в любом возрасте. В общем случае, это принцип тренировки функции. Тренировки следует начинать рано, фактически в детстве, и поддерживать всю жизнь, учитывая возможности стареющего организма.

К сожалению, старение тканей мало подвержено влиянию тренировок. Наиболее важным в старении тканей и возрастной дистрофии, а с учетом дистрофии капилляров – возрастном склерозе и возрастной гипоксии тканей, является снижение скорости клеточного самообновления, а также отсутствие механизма клеточного обновления у ряда тканей, прежде всего у мозга.

Выходом является стимулирование клеточного роста и клеточной пролиферации тканей факторами роста крови, в частности, выделяемых лимфоцитами, чем, видимо, и объясняется эффект омоложения и продления жизни иммуностимуляторами. Наличие необновляющихся делением тканей ограничивает этот подход. В то же время, в культурах тканей, можно неоднократно достигать их старения и омоложения путем простого замедления роста.

Таким образом, без коренного изменения всей природы организма человека, омоложение может касаться только его отдельных тканей и функций.

Повышение физической и психической активности организма (Биостимуляция).

От омоложения следует отличать биостимуляцию – активирование функций. В отличие от упоминаемых омолаживающих средств, биостимуляторы лишь «подхлестывают» уже имеющиеся функции, истощая резервы организма. Однако, это позволяет, в принципе, жить «на высоком уровне», а не «постепенно угасать». Собственно биостимуляторы – это прежде всего психоэнергизаторы и физические стимуляторы. Впрочем, в эту группу включаются самые различные по своей природе средства.

Отсутствие заболеваний старости («Естественная старость»).

Это направление, фактически, означает применение всех достижений профилактической медицины и ЗОЖ и прямо не относится к вопросу о ГП, хотя, сдерживая старение, являющееся основой всех

хронических заболеваний, ассоциированных с возрастом, ГП должны обладать свойствами профилактики этих заболеваний. Поэтому, сдерживание старения с помощью ГП также означает снижение возрастных заболеваний, задержку неблагоприятных возрастных изменений обмена веществ и возрастного угасания функций.



Конкурс 50-летних. Возможность выглядеть моложе.

Геропротекторы как средства увеличения продолжительности жизни.

Значительное место в сознании геронтологов находит представление о ГП как о средствах, увеличивающих продолжительность жизни (ПЖ) человека.

Обобщая известные данные об эффектах увеличения ПЖ на животных, можно выделить наиболее эффективные ГП:

- голодные диеты (не для человека!), но только для видов, способных к резким изменениям скорости роста и темпов развития (для человека, скорее, это оптимизированное сбалансированное питание);
- гормоны: СТГ, половые, щитовидной железы, эпифизарные, видимо, ввиду общестимулирующих влияний на обмен веществ;

- адсорбенты («детоксикация») и средства поддержания функции печени и почек;
- регуляторы возрастных обменных нарушений, прежде всего глюкозы, типа метформина;
- адаптогены, вместе с витаминами-микроэлементами-антиоксидантами;
- иммуностимуляторы, в т.ч. вследствие прямой активации клеточного роста соматических тканей, как особой функции лимфоцитов;
- видимо, все влияния на регуляцию функций: электро- и фармако- корректоры и стимуляторы мозга, (электро)акупунктура, возрастная психо-гипно-регрессия и аутопсихо-техники и пр.

Естественная патогенетическая классификация ГП.

В противоположность всем, по существу, искусственным, разобранным выше классификациям ГП, естественная патогенетическая классификация ГП должна быть непосредственно связана с природой и главными механизмами старения (см. схему ниже, а также Доклады МОИП, т.59).

Старение является общим свойством как живых, так и неживых систем и представляет собой износ, деградацию, снижение порядка, структуры и функции сложной системы.

Общий закон возрастания *энтропии* в природных и искусственных системах является общей причиной их старения, проявляющейся прежде всего как гибель любых структур по любым вероятностным причинам (1-й глобальный механизм – *стохастическая гибель*).

Ему может противостоять только постоянная *замена всех* элементов системы. Однако, это требует внешней энергии и вещества, причем не все внутренние и внешние интоксиканты могут быть выведены из системы: 2-й глобальный механизм – *«загрязнение»*).

Само самообновление носит регуляторный характер и при снижении его скорости и точности также ведет к старению: (3-й глобальный механизм – *регуляторный*).

Глобальные механизмы старения проявляются в виде связанных групп частных механизмов – *синдромы* старения, и также как частные *проявления* старения. Противодействие старению возможно на 3-х уровнях и тем эффективнее, чем ближе к общей причине старения.

В настоящее время эффективным является комплексное влияние на синдромы старения.



Общая схема старения и направлений влияний на него.

Исходя из данной схемы, представим далее наиболее перспективные и часто используемые средства с ГП активностью (рис. 1, 2).

ПРЕПАРАТ/Эффект	Повш (СПЖ) актив	Омол	Адап-тоген	Физч стмл	Психо стмл	Био-стмл	Имму ности	А/дис троф.	Дет окс	Анти-гипкс	Стм СК	Озд рвл	ССС	Кли мкс	Гормн Нормл	П/опу холев	Примечания
ОБЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ																	
Физич нагрузки	+СПЖ	+	++	++++	++	+	+	++	+		+		++				Умеренные!
Диеты (Голод, Белок, дефицит, Три-дефицит)	+СПЖ	+	+	+	+			+							+		Периодич. голод. Три-дефицит - Серотон
АДАПТОГЕНЫ																	
Женьшень, Солодка...	тМПЖ	++	++++	+++	++	++	++	+	+	+			+	+	+		
Майтаке	+	+	+				+++	+	++			++	++	+	+++	+++	Лучше с Шитаке
Кордицепс	+	+++	+++	+	+	++	+++	+	++	++		+++	++		+++	++	Анти-Аутоим.эф. Пивосп. Албакт.
(M+K) Анти-ВБ0 фактор	+	+++	+++	++	++	++	+++	+	++	++		+++	++		+++	+++	Лучше отдельно?
Линчжи (Рейши)	+++	+++	+++	+++	++	+++	++	+	+	+++		+++	+++		+++		Стим. Регенерацию
БИОСТИМУЛЯТОРЫ																	
Алоэ, Плацнт, АЦС, Плазмол	+	++	++	++	++	+++	++	+				++	++		+		Общий эффект
Цитокины (Хавинсон)	+	+	+	+	+	++	+	++				+	+		+		Спец. Эффект на ткань
ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ																	
Трансфер Фактор	+МПЖ	+++	+++	++	+	+++	++++	+++	+	+	+		+		+	+++	тИмм. Рост ткани
Иммунотропин					++	+++	++++	++	++	+	+		++		+++	+++	Молозв Майтаке
ДЕТОКСИЦИРУЮЩИЕ																	
Энтеросорбенты	тМЖ	+	+	+	+	+			++								тМПЖ Эф. у челвк
Центрофеноксин					++++												Анти-Липофсн
Индол-3-карбонил	+						++		+++					+++		+++	Гепатопротект.
Облепиха		+	++	+	+	++	++		+++	+		+++	++		+		Гепатопротектор
Лимфодренаж (Танакан, Лим-фоток, Расторопша, Солодка)		+	++	++	+	+++	++	++	+++	++	+	+++	+				В т.ч. массаж живота
ГОРМОНЫ																	
Эстрогены	+	++	++	++	+	++	+	++				++	+	+++	++		Лучше Фито-эстрг
Андрогены		++	++	+++	+	++	+	+++				++	+	+++	++		Малые дозы
Тироксин		+	++	++	+	++	+	+				+	+		++		Ослжн-Акрометал
СП (Гормон роста)		++	++	++		++	+	++				+	+		+++		Элиф. экстр. лучше
Мелатонин (Элиф.)	+	+	+	+		+	+	+									
Фито-эстрогены	+	++	++	++	++	++	+						++	+++	+++ ПГ	++	Изофлавои и др.
ВИТАМИНЫ																	
Вит С	тМПЖ	+	++	+	+	++	++	+		+		+	+		+		тМПЖ чел. 5 лет
Декамет. Ундевит	тМПЖ	+	++	+	+	++	++	+	+	+		++	+		+		тМПЖ чел. 5 лет
БерриМакс. Динамизан	Вит + Микроэл. + Адаптогены (Гуарана в Динамизане)																

Рисунок 1. Перспективные геропротекторы.

ПРЕПАРАТ/Эффект	Повш (С)ПЖ	Омол актив	Адап- тоген	Физч стимул	Психо стимул	Био- стимул	Имму ностм	Адис троф.	Дет окс	Анти- гипкс	Стм СК	Озд рвл	ССС	Кли мкс	Гормн Нормл	Плопу холев	Примечания
МИКРОЭЛЕМЕНТЫ																	
Цинк		+					++					++	++				
Селен		+					++					++	++				
АНТИОКСИДАНТЫ																	
Вит С	↑МПЖ	+	++	+	+	++	++	+		+		+	+		+		↑МПЖ чел. 5 лет!
НЕЙРОТРАНСМИТЕРЫ																	
Депренил (иМАО-типа В)	↑МПЖ	+	+	+	+	+	+	+		+		++	++				Индивид. эффекты
Се Макс (Норпепт) Мет-глу-					++++					+++							Нейрометаболич. ангиопро-
тис-фен-про-гли-про Пептид																	тект. Антигипокс. АО эф-
Аналог АКП без горм. актив.																	Нейротрофины!
АНТИ-ГИПОКСИЧЕСКИЕ																	
Гипербар оксигенация		+	++	++	++	+++	+	+	+	++			++				
Кспрд-Озоно-терапия		+	++	+	+	+++	++	+	++	++			++				
Гипокситерапия		+	+++	++	++	+++	++	+	++	++			++			++	
СТИМУЛЯТОРЫ СОБСТВЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК																	
НСПВС (Аспирин, Ибупрофен)	+	+	+			+	+				+++		++				Ослжн. Язвен.
Меликсам											++						С НСПВС лучше
StemFlo (Фибриназа, Мангостам, ЧрнСмрд, Кош коготь, Лимон Ку- ркумин, Инд. кровянк)											+++		+++				Клипляроефект
DermaStem (Акупункт)											+++						Сине-Злн. водоросли
Новостем (Вит. С, Д3, К, В6, аминок-кисл., Рейши, Шиитаке, пептиды, Гуава, Zn, Mg, Ca, Mn, Соки)								+			+++						Дорогой очень
G-inomeg (ф-р Ростас5)											+++	++	++				Нормлз. Липоев. к-ты.
(Электро)Гальвано)АКУПНКТУРА и ФИЗИОТЕРАПИЯ																	
Дзу Сан Ли (Е36), 13-Ар, С14, С11, С7, МС 6, РР 6	++	++	+++	++	++	++	+	+	+	+		+++	+		+		Древние техники омолаживания
Биорезонансная терапия	+	+	+	+	+	+	+					++	+		+		
ТКЭНС (ТЭС, Мезенцефал.)	++	++	+++	++	++	+++	+++	+++	+	+	+	+++	+		++		Эйфория, Стим Регенс

Рисунок 2. Перспективные геропротекторы (продолжение).

АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ГЕРОПРОТЕКТОР.

Донцов В.И., Чернилевский В.Е., Новоселов В.М., Седых В.А.

Альфа-фетопротеин является наиболее известным и изученным эмбриоспецифическим белком, используемым для диагностики патологии плода и опухолевых процессов желудочно-кишечного тракта и печени. Он обладает выраженным иммунотропным и детоксицирующим эффектом, а также прямым апоптозным эффектом на опухолевые клетки. АФП в эксперименте *in vitro* показал себя активатором преимущественно анаэробного катаболизма с цитопротективным эффектом в биообразцах от старых животных и геропротектором с антиоксидантным механизмом действия в биообразцах молодых животных, что сделало его перспективным для изучения *in vivo* и на пациентах. Также альфа-фетопротеин приводил к снижению биологического возраста у пациентов зрелого возраста.

Мы исследовали возможность оказания геропротективного действия у АФК исходя из развиваемых нами представлений об иммуно-регуляторной теории старения. Назначение АФП резко снижало смертность старых животных и способствовало нормализации иммунных функций в старости, видимо, за счет общего улучшения функций тканей и детоксицирующих эффектов АФП, что дает основания рассматривать его как перспективное биоактивирующее средство для старых возрастов.

Таким образом, АФП может быть перспективным геропротекторным средством с эффектом повышения ПЖ и снижения скорости старения, с биоактивирующим, иммуностимулирующим, детоксицирующим и антиопухолевым эффектом.

Введение.

Первые сообщения об опыте лечения заболеваний и активации функций старого организма эмбриональными субстанциями относятся к началу прошлого века.

Экстракты из эмбриональных тканей применялись для лечения экспериментальных инфицированных ран у крыс, в геронтологической практике и для лечения трофических язв у человека. В настоящее время этот вид терапии составляет целое научно-практическое направление. Развитие научной, геронтологии, видимо, можно считать со знаменитых опытов французского физиолога Ш.Э. Броун-Секара в 1899 г. на самом себе. Он сделал себе несколько инъекций вытяжки из семенников молодых собак и кроликов и почувствовал, будто помолодел на 30 лет. О своих наблюдениях он сообщил Биологическому обществу. Эффект, однако, оказался временным и в

общем себя не оправдал. Тем не менее, многие другие врачи начали применять этот метод.

Последовательные экспериментальные исследования были выполнены русским хирургом С.А. Вороновым и австрийским хирургом Е. Штейнахом. В их опытах на крысах, кроликах и баранах в ряде случаев удавалось достичь омоложения и значительного продления жизни животных. Эти работы способствовали попыткам омоложения организма путем пересадки половых желез молодых животных в том числе человеку – от человекообразных обезьян. Профессор Н.К. Кольцов писал, что аналогичные опыты были поставлены в Москве в Институте экспериментальной биологии, а также в других лабораториях и клиниках России. В некоторых случаях эти пересадки давали очень эффективный результат. Было, однако, много и неудач, за что этот метод подвергся резкой критике и был запрещен.

Данные исследования, однако, стимулировали работы по изучению связи старения и эндокринной регуляции, весьма многочисленные и плодотворные. Так, В.М. Дильман разработал известнейшую теорию о трансформации программ развития у человека в возрастную патологию с акцентуацией внимания на половые гормоны.

Большой интерес для проблемы продления жизни имели исследования и попытки достигнуть омоложения путем переливания крови. Горячим сторонником и пропагандистом этого направления в СССР был выдающийся врач и революционер А.Богданов. Исследования показали, что при переливании крови наблюдаются частичные признаки омоложения, а также общее укрепление здоровья и большая продолжительность жизни людей.

В последнее время оказалось возможным использование для таких целей эмбрионального белка – альфа-фетопротейна (АФП).

Альфа-фетопротейн (АФП) – наиболее известный эмбрио-специфический белок, характерный для эмбрионального периода развития всех представителей класса млекопитающих, и, возможно, также всех позвоночных.

В настоящее время АФП хорошо изучен, как с точки зрения его строения [1, 15, 20, 26, 27, 29], так и, несколько меньше, его биологических эффектов [1, 14, 16, 18-23, 25]; наиболее широко АФП используется для целей диагностики патологии плода [1, 2, 11, 26], опухолевых процессов яичников, печени и желудочно-кишечного тракта [1, 3, 4, 12, 17, 21], также известно его противоопухолевое действие и использование [18-20] и иммуностимулирующие эффекты [1, 16, 21-23, 25, 27, 28, 30]. Есть единичные сообщения о геропротективном эффекте АФП [10, 14]. Общий обзор свойств АФП показывает следующее.

Структура АФП.

АФП присутствует во всех органах и тканях и в сыворотке крови новорожденных начиная с 4-й недели беременности с пиком на 12-16-й неделях; в возрасте 1 года нормальный уровень АФП в сыворотке такой же, как у взрослых, т. е. менее 15 нг/мл. У взрослых людей АФП был обнаружен при исследовании нормальной печеночной ткани и в фолликулярной жидкости. Так как АФП проникает через плаценту, он может обнаруживаться в довольно высокой концентрации в сыворотке крови матери на 32-36-й неделях беременности.

Полностью расшифрованы первичные структуры АФП девяти видов млекопитающих: человека, шимпанзе, гориллы, лошади, собаки, свиньи, сурка, мыши и крысы (базы данных «Swiss-Prot», «TrEMBL»). По структуре АФП является гликопротеином с молекулярной массой 69 кD, из одной полипептидной цепи в 600 аминокислот и содержит 4% углеводов. Молекула АФП содержит различные функциональные последовательности и сайты связывания, что объединяет его с семейством протеинов экстрацеллюлярного матрикса – коллагеном, фибронектином, ламинином, витронектином, тромбоспондином и др. АФП принадлежит к семейству белков альбуминоидных генов, наряду с сывороточным альбумином, витамин Д-связывающим белком и альфа-альбумином (афамин). Первичная структура АФП установлена на основе анализа нуклеотидной последовательности его м-РНК, продукт трансляции которой у человека содержит 609 аминокислотных остатков. В ходе процессинга отщепляется 18 аминокислотных остатков и в состав зрелой молекулы АФП человека входит 591 аминокислота. В составе АФП человека был также обнаружен один участок гликозилирования и 15 равномерно расположенных дисульфидных связей.

Регуляция синтеза АФП осуществляется на генетическом уровне. Регуляторный район гена АФП занимает участок в 7 тысяч пар нуклеотидов с тремя энхансерами, находящимися в отдалении от промотора. Экспрессия гена АФП регулируется на тканевом уровне производными энтодермальных клеток (контактное ингибирование). Реэкспрессия гена АФП в клетках печени осуществляется при участии ядерного фактора 3, тогда как репрессия гена АФП в печени после рождения осуществляется при участии так называемого регулятора альфа-фетопротейна 1 (Afr1). Специфические для экспрессии АФП трансфакторы имеются только в печени и желточном мешке – в органах, где АФП синтезируется. Выключение гена АФП определяется сайленсером – участком гена в начальном районе промотора. В эмбриогенезе и канцерогенезе не происходит реорганизаций этого гена, регуляция его экспрессии имеет место на

транскрипционном уровне. Обнаружены три регуляторных сайта. Два из них ведут себя как типичные энхансеры, для их работы требуется присутствие ядерных тканеспецифических факторов. Третий, в районе промотора, нуждается в репрессоре – специфическом факторе, который выключает транскрипцию гена АФП в зрелом гепатоците. В течение последнего десятилетия накоплены данные, свидетельствующие о наличии ряда важных общих свойств между онко-фетальными белками, к которым принадлежит альфа-фетопротеин (АФП), и полипептидными факторами роста. На поверхности клеток выявлено до трех типов рецепторов для АФП: один с высокой специфичностью и малой связывающей емкостью, второй – с низкой аффинностью и большой связывающей емкостью и третий – со средними значениями аффинности и связывающей емкости. Разные типы рецепторов, видимо, имеют разное функциональное значение.

Биологические эффекты АФП.

Регенерация печени ведет к временному, а злокачественные новообразования – к постоянному синтезу гепатоцитов АФП. Гепатоциты в культуре, начиная со второго дня, возобновляли активный синтез АФП. АФП является наиболее известным опухолевым маркером, обнаруживаемым с высокой специфичностью у больных с первичным раком печени и тератокарциномой, а также в 15% случаев острого гепатита, в отдельных случаях рака желудка и панкреатобластомы, хронического гепатита и цирроза печени.

Изменение уровня АФП в материнской сыворотке используется как диагностический тест для обнаружения некоторых нарушений развития плода.

Показано противоопухолевое влияние АФП на культурах злокачественных клеток в условиях *in vitro*, АФП обладает прямым антипролиферативным воздействием на опухолевые клетки через реализацию неиммунных механизмов мембранотоксичности и блокады синтеза РНК, ДНК и белка и оказывает выраженное цитотоксическое воздействие в широком диапазоне доз. АФП способен индуцировать апоптоз и ингибировать рост эстроген-зависимых опухолей.

В составе АФП обнаружены также аминокислотные последовательности, сходные с участками ряда цитокинов и белков индукции апоптоза (рецептора фактора некроза опухолей TNFR α , белка Bcl-2 и др.). Обнаружены также участки антигенов главного комплекса гистосоместимости II класса, белков экстрацеллюлярного матрикса, мотивы гомо- и гетеродимеризации, характерные для ядерных стероидных и тиреоидных рецепторов.

Иммунорегуляторные эффекты АФП.

Установлено влияние АФП на специфический иммунитет. АФП активирует лимфоциты животных и человека. АФП также подавляет выработку антител и созревание цитотоксических Т-лимфоцитов на Т-зависимые антигены, не влияя на активность зрелых Т- и В-лимфоцитов. Основная мишень АФП – пролиферирующие Th. Кроме того, АФП подавляет пролиферативный ответ лимфоцитов на митоген, повышает активность специфических Т-супрессоров (Ts), снижает фагоцитирующую способность макрофагов, от внешних условий – может повышать или снижать продукцию ПГЕ₂ в макрофагах что позволяет АФП супрессировать синтез TNF- α активированными моноцитами и IL-1 β ; АФП также снижает активность НК.

Показано, что АФП является тонким регулятором гомеостаза в физиологических условиях и при развитии патологических процессов: АФП связывает и переносит такие лиганды, как билирубин, жирные кислоты, стероиды, ретиноиды, флавоноиды, фитоэстрогены, красители, тяжелые металлы, диоксин, а также различные лекарственные препараты. АФП является регулятором жировых клеток стромальной ткани. Эффекты АФП реализуются на уровне комплексной регуляции процессов клеточной пролиферации: АФП включает механизмы апоптоза, обеспечение клетки энергетическим и пластическим материалом, индукцию регуляторных сигналов через усиление экспрессию рецепторов и обеспечение синтеза простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, взаимодействие со структурами экстрацеллюлярного матрикса, иммуномодулирующих эффектов. АФП обладает исключительно высоким сродством к полиненасыщенным жирным кислотам и простагландинам, участвует в регуляции синтеза ПГЕ₂.

Геропротекторные свойства АФП.

Исследовались геропротекторные аспекты АФП в эксперименте *in vitro* и у человека [10, 14].

В эксперименте Мещерякова и соавт. [14] *in vitro* в варианте инкубации изучалось влияние альфа-фетопротейна – в виде препарата профетала (ЗАО «Институт новых медицинских технологий», РФ) на биохимические показатели переживающего в течение 2 часов при 25°C гомогената печени и стабилизированной гепарином крови, осмотическую резистентность эритроцитов и гематологические показатели крови 12 крыс зрелого (8 месяцев) и 12 крыс старого (20 месяцев) возраста, забитых декапитацией под эфирным рауш-наркозом, как модели ускоренного старения клеток и субклеточных структур. Лечение профеталем в виде инъекций по 75 мг/сутки в течение 2 недель проводилось пациентам (по 12 человек в каждой

группе и 10 в контроле-плацебо) с полиорганной патологией в стадии ремиссии. Альфа-фетопротеин при инкубации крови старых животных *in vitro* активировал аэробный и анаэробный гликолиз, судя по увеличению содержания глюкозы (на 38%, $p=0,05$) и увеличению накопления молочной кислоты (на 67%, $p<0,05$). Преимущественная активация анаэробного гликолиза стимулировала созревание ретикулоцитов (на 20%, $p=0,05$), проявляя геропротекторную активность цито-протективного типа. Созревание ретикулоцитов у старых животных могло быть активировано в результате ускорения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Альфа-фетопротеин проявлял геропротекторную активность цито-протективного типа, опосредовано через влияние на метаболизм и процессы ПОЛ. Альфа-фетопротеин при инкубации *in vitro* снижал хемилюминесценцию гомогената печени молодых животных на 62%.

При исследовании действия АФП у человека у пациентов зрелого возраста было отмечено снижение показателя БВ после курса инъекций профетала (на 20,5%).

Таким образом, альфа-фетопротеин в эксперименте *in vitro* показал себя активатором преимущественно анаэробного катаболизма с цитопротективным эффектом в биообразцах от старых животных и геропротектором с антиоксидантным механизмом действия в биообразцах молодых животных, что сделало его перспективным для изучения *in vivo* и на пациентах. Также альфа-фетопротеин приводил к снижению БВ у пациентов зрелого возраста.

Мы исследовали возможность оказания геропротекторного действия у АФК [10] исходя из разиваемых нами представлений об иммуно-регуляторной теории старения [5, 10] и обнаруженных нами геропротекторных эффектов у такого типичного иммунологического средства, как Трансфер фактор [10, 13].

Использовали 27 старых мышей, самок, в возрасте 1,5 лет, линии BALB/c, полученных из питомника «Столбовая» РАМН и содержащихся в стандартных условиях вивария Московского государственного медико-стоматологического университета им. Евдокимова.

Препарат АФК отечественного производства вводили в течение 15 дней ежедневно по 10 мг внутривентрально в 0,5 мл физиологического раствора 12-ти мышам опытной группы.

Исследовали выживаемость мышей в течение опыта в контрольной и опытной группах и ряд показателей, отражающих различные стороны старения. Внешний вид животных оценивали в баллах (1-4) по состоянию шерсти (лоск, цвет шерсти, степень выпадения волос) и наличию и степени горба. Общее состояние животных оценивали по числу умываний (опрятность); числу вертикальных стоек при

переносе в новую клетку (рефлекс на новое) за фиксированное время; времени удерживания на струне в сек (мышечная сила).

Исследовали также массу тела и относительную массу внутренних органов (мг на грамм массы тела). Иммунный статус оценивали по относительной массе тимуса и селезенки и количеству ауто-антител в сыворотке крови спектро-фотометрически по степени поглощения после добавления полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000), выражая в единицах оптической плотности, как ранее описывалось [8].

Состояние молодости тканей оценивали по степени потери массы (на примере почек) в 40% сахарозе вследствие адсорбции внутриклеточной воды, как описывалось [8], что соответствует степени их возрастного склероза. Строили также кривые выживания в течение опыта в процентах к исходному числу животных и вычисляли средние значения параметров и стандартные отклонения.

Исследуемая группа мышей была на поздних стадиях старения: в течение 2-х предыдущих месяцев погибла естественной смертью половина животных. В течение 15 дней эксперимента естественная гибель животных в контрольной группе составила 46,7%; введение АФП снижала смертность до 16,7% (рисунок 1), то есть, снижение смертности составило 2,8 раза.

Видно, что у всех животных, получавших АФП имелась явная тенденция к улучшению внешнего вида (статистически значимая для плешивости – в опытной группе потеря шерсти и плешивые участки были меньше). Аналогично, имелась всюду тенденция к улучшению показателей общего состояния животных (хотя статистическая достоверность не достигала 0,05).

Выраженные статистически значимые отличия отмечались для относительной массы внутренних органов – сердца и органов иммунитета (тимус и селезенка). Улучшение функции иммунитета регистрировалось также по снижению продукции ауто-антител.

Улучшение общего состояния тканей отмечалось по повышению внутриклеточной воды, отражающей, как известно, общее состояние клеток и степень их старения. В то же время, относительная масса печени и почек статистически значимо снижалась в опытной группе. Исходя из представлений о функции АФК как общерегуляторного пептида, вырабатываемого прежде всего в печени и обладающего общим регулирующим и дезинтоксикационным эффектом, можно объяснить общее улучшение состояния тканей, а снижение массы печени и почек трактовать как снижение нагрузки на детоксицирующие органы животных. Этому же способствует снижение ауто-агрессии и повышение массы иммунокомпетентных органов у животных.

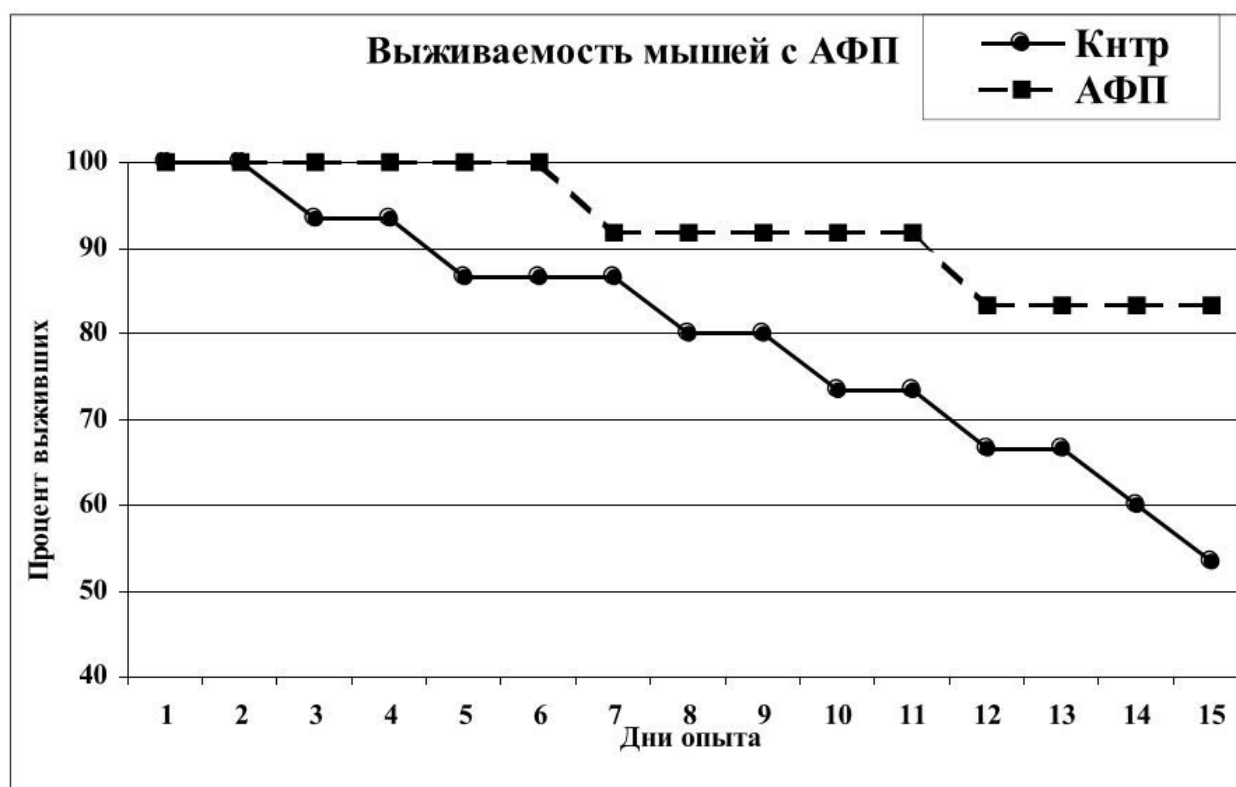


Рисунок 1. Влияние АФП на выживаемость старых мышей.

Таблица 1. Влияние АФП на показатели старения у мышей.

Показатели	Контроль	Опыт	P<
Плешивость (балл)	1,13±0,35	1,30±0,48*	0,05
Цвет (балл)	1,25±0,46	1,30±0,48	н/д
Лоск (балл)	1,25±0,46	1,30±0,48	н/д
Горб (балл)	1,25±0,46	1,40±0,52	н/д
Число умываний	1,38±0,92	1,60±0,97	н/д
Подвижность (квадраты)	3,00±2,00	2,50±1,58	н/д
Число стоек	3,50±2,14	3,00±1,70	н/д
Висение на струне (сек)	57,3±54,2	77,3±48,9*	0,05
Тимус (мг/г)	0,65±0,23	0,76±0,38*	0,05
Селезенка (мг/г)	9,62±1,38	10,76±1,33***	0,001
Сердце(мг/г)	6,30±0,58	6,58±0,51**	0,01
Печень (мг/г)	61,67±4,49	53,70±8,11***	0,001
Почки (мг/г)	7,53±0,66	7,33±0,40	0,05
Внутренняя вода(%)	24,34±1,35	25,03±1,44**	0,01
Ауто-антитела(OD)	0,163±0,030	0,136±0,033***	0,001

* – P<0,05; ** – P<0,05; *** – P<0,05.

Изменение показателей старения у мышей под действием АФП представлено на таблице 1.

Общий биостимулирующий эффект в наибольшей мере проявлялся по резкому повышению выживаемости мышей в течение опыта. Известно, что АФП обладает выраженным благоприятным действием, повышая выживаемость при самых различных заболеваниях, опухолях, химиотерапии и радиоактивном облучении, что достигается частично за счет иммунорегуляторных эффектов АФП.

Заключение.

Альфа-фетопротеин является наиболее известным и изученным эмбриоспецифическим белком, используемым для диагностики патологии плода и опухолевых процессов желудочно-кишечного тракта и печени. Он обладает выраженным иммунотропным и детоксицирующим эффектом, а также прямым апоптозным эффектом на опухолевые клетки. АФП в эксперименте *in vitro* показал себя активатором преимущественно анаэробного катаболизма с цитопротективным эффектом в биообразцах от старых животных и геропротектором с антиоксидантным механизмом действия в биообразцах молодых животных, что сделало его перспективным для изучения *in vivo* и на пациентах. Также альфа-фетопротеин приводил к снижению БВ у пациентов зрелого возраста.

Мы исследовали возможность оказания геропротективного действия у АФК исходя из развиваемых нами представлений об иммуно-регуляторной теории старения. Назначение АФП резко снижало смертность старых животных и способствовало нормализации иммунных функций в старости, видимо, за счет общего улучшения функций тканей и детоксицирующих эффектов АФП, что дает основания рассматривать его как перспективное биоактивирующее средство для старых возрастов.

Список литературы.

1. Абелев Г. И. 25 лет изучения α -фетопротеина//Онтогенез. 1989. Т.20, № 6. С. 607–615.
2. Акуленко Л. В., Золотухина Т.В., Манухин И. Б. Дородовая профилактика генетической патологии плода. ГЭОТАР-Медиа. 2013.
3. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. СПб.: ООО «Из-во Фолиант», 2004.
4. Гордейчук И.Н., Чирков Р.Н., Бабаян К.В. Вопросы ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы//Верхневолжский медицинский журнал. 2012. Т.10. №.2. С.41-46.

5. Донцов В.И. Регуляция лимфоцитами клеточной пролиферации – альтернатива теории «противоопухолевого надзора»?// Иммунология. 1989. N. 5. С. 94-96.
6. Донцов В.И. Новая иммунная теория старения: лимфоциты как регуляторы клеточного роста. Lambert Academic Publishing. 2011. 114 с.
7. Донцов В.И., Крутько В.Н. Моделирование процессов старения: новая иммуно-регуляторная теория старения//Успехи современной биологии. 2010. Т.130. №1. С.3-19.
8. Донцов В.И. Экспериментальная геронтология: методы исследования старения. М.:Альтекс. 2011. 432 с.
9. Донцов В.И., Крутько В.Н., Кудашов А.А., Санталова В.А., Чижов А.Я., Ванюхина М.А. Иммуномодуляторы как геропротекторы: геропротективный эффект «Трансфер-фактора»//Вестник РУДН Серия «Экология безопасность жизнедеятельности». 2009. №2. С.57-59.
10. Донцов В.И., Чернилевский В.Е. Эффекты альфа-фетопротеина на выживаемость и некоторые возрастные показатели на поздних стадиях старения у мышей//Доклады МОИП. Т.55. с. 90-99.
11. Екимов Т., Понкратова Е. Некоторые биологические маркеры в акушерстве, перинатологии и неонатологии (обзор литературы)//Проблемы репродукции. 2011. Т.3. С.16-25.
12. Камышников В. С. Онкомаркеры: методы определения, референтные значения, интерпретация тестов//М.: МЕДпресс-информ. 2011.
13. Крутько В.Н., Гаврилов М.А., Донцов В.И., Мальцева И.В. Эффекты трансфер-фактора на биомаркеры старения в эксперименте и клинике//Вестник Восстановительной медицины. 2012. №3. С. 53-56.
14. Мещанинов В.Н., Жиборкин Г.В., Яковлев Н.В., Гаврилов И.В. Метаболические механизмы геропротективной активности L-аргинина и альфа-фетопротеина//Материалы Конф. «Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий». Конференция посвящена 80-летию со дня создания кафедры медицинской биологии и генетики Уральской государственной медицинской академии. Материалы I Международной научно-практической конференции 31 марта 2011 г.. с.192.
15. Молдогазиев Н.Т., Терентьев А.А. Альфа-фетопроtein – новые подходы к изучению структуры и функции//Успехи современного естествознания. 2006. №5. С. 87-89.
16. Мусатов О.В., Коханов А.В. Диагностические возможности альфа-фетопроtein в оценке репаративных и иммунорегуляторных процессов при травмах печени//International Journal on Immunorehabilitatio. 2009. Т.11. № 1. С. 28а.
17. Никогосян С.О., Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М., Кузнецов В.В. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников//Онкогинекология. 2014. № 3. С.49-54.
18. Родионов С.Ю., Лебединская О.В., Киселевский М.В., Штиль А.А., Черешнева М.В., Черешнев В.А., Тараненко Л.А., Гаврилова Т.В.,

Орлов О.А., Шур Н.Н., Орлова Е.Г. К вопросу о механизмах противоопухолевой активности альфа-фетопротейна человека *in vitro*//Сибирский онкологический журнал. 2006. № 3. С.41-47.

19. Тараненко Л.А., Малютина Н.Н., Родионов С.Ю. Применение препарата Профеталь в комплексной терапии сопровождения некоторых опухолевых заболеваний//Пермский мед. журнал. 2007. N 1-2. С.121-126.

20. Черешнев В.А., Родионов С.Ю., Черкасов В.А. и др. Альфа-фетопротейн. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 376 с.

21. Черешнев В.А., Лебединская О.В., Ахматова Н.К. и др. Получение активированных лимфоцитов из мононуклеарных лейкоцитов периферической крови человека под воздействием альфа-фетопротейна//Сибирский онкологический журнал. 2005. № 1. С.40-46.

22. Черешнев В.А., Лебединская О.В., Родионов С.Ю. и др. Влияние препарата «Профеталь» на функциональную активность мононуклеарных лейкоцитов и дендритных клеток человека//Мед. иммунология. 2005. № 5-6. С.18-24.

23. Черешнев В.А., Лебединская О.В., Родионов С.Ю. и др. Иммуномодулирующее действие препарата "Профеталь" на мононуклеарные лейкоциты периферической крови человека и генерированные из них дендритные клетки//Иммунология. 2006. N 3. С.132-140.

24. Шелепова В.М., Паяниди Ю.Г., Огай Д.С., Кашурников А.Ю., Казимирчук В.В., Сельчук В.Ю. Использование опухолевых маркеров в диагностике первично-множественных злокачественных новообразований яичников и молочной железы//Онкогинекология. 2012. № 4. С.58–61.

25. Ширшев С.В. Белки фето-плацентарного комплекса в регуляции иммунных реакций//Успехи современной биологии. 1993. № 2. С.230-246.

26. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Альфа-фетопротейн: строение, функции и роль в эмбриогенезе//Акушерство и гинекология. 2002. №5. С.6–8.

27. Butterfield L. H., Meng W.S., Koh A. et al. T-cell responses to HLA-A*0201-restricted peptides derived from human alphafetoprotein//J. Immunol. 2001. V.166, P.5300–5308.

28. Dudich E.I., Semenkova L.N., Dudich I. V. et al. Alphafetoprotein-induced apoptosis of cancer cells//Bull. Biol. Med. 2000. V.130, № 12. P.1127-1133

29. Mizejewski G.J. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants//Exp. Biol. Med. (Maywood). 2001. Vol.226, № 5.P.377–408.

30. Murgita R. A., Goidl E. A., Kontianen S., Wigzell H. Alpha-fetoprotein induces suppressor T-cells *in vitro*//Nature. 1977. Vol.267, № 5608. P.257–259.

ТРАНСФЕР-ФАКТОР КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ГЕРОПРОТЕКТОР.

Донцов В.И., Крутько В.Н., Кудашов А.А., Чижов А.Я.

Иммунная система участвует в самых разнообразных процессах, требующих регуляции клеточного роста и развития тканей и целостного организма, в том числе в регенерации и самообновлении тканей и возрастной дистрофии тканей. С возрастом резко снижаются процессы клеточного деления самообновляющихся тканей. Нами развивается новая иммунная теория старения, связанная с наличием популяций Т-лимфоцитов, специфически влияющих на клеточное деление соматических клеток – функцию, снижающуюся с возрастом, что делает возможным эффективное использование иммуностропных средств как потенциальных геропротекторов.

Одним из современных перспективных иммунокоректоров с геропротективным эффектом является Трансфер Фактор (ТФ). ТФ – препарат компании "4 Life Research", представляет собой концентрат, выделенный из коровьего молозива с помощью стандартизированной запатентованной процедуры. Он рекомендован Минздравсоцразвития РФ для широкого клинического применения. ТФ представляет собой комплекс иммунорегуляторных пептидов с молекулярной массой 3500–10000 дальтон и не является видоспецифическим, он регулирует функцию ряда иммунных клеток: Т-супрессоров, Т-киллеров и макрофагов. Применение ТФ продемонстрировало выраженные иммуномодулирующие свойства при различных патологиях.

Применение «Трансфер-фактора» в эксперименте у старых мышей продемонстрировало положительное влияние на иммунные показатели старых животных, а также комплексное геропротективное действие при длительном введении, улучшая физическое состояние, силу животных, обмен веществ, свободно-радикальные механизмы старения и восстанавливало клеточный потенциал тканей старых животных до уровня молодых.

У человека ТФ значительно влиял на показатели биологического возраста, снижая в целом этот показатель для группы на 4 года уже при 6-недельном применении.

Эффекты воздействия «Трансфер-фактора» открывают возможности перспективного применения данного препарата в практической геронтологии. В медицине антивозрастного ТФ имеет потенциал применения для активации клеточного роста, профилактики различных патологических процессов и стимуляции травматической регенерации тканей. Интересным и перспективным можно считать анти-стрессорное действие и эффекты на иммунную систему и на возрастное и алиментарное ожирение.

Общие механизмы старения.

Старение является общим свойством как живых, так и неживых систем и представляет собой износ, деградацию, снижение порядка, структуры и функции сложной системы.

Феномен старения легко поддается теоретическому анализу с использованием современной научной методологии – теории систем [9-12, 15, 21].

Общий закон возрастания *энтропии* в природных и искусственных системах является общей причиной их старения, проявляющейся прежде всего как гибель любых структур по любым вероятностным причинам (1-й глобальный механизм – *стохастическая гибель*).

Ему может противостоять только постоянная *замена всех* элементов системы. Однако, это требует внешней энергии и вещества, причем не все внутренние и внешние интоксиканты могут быть выведены из системы: 2-й глобальный механизм – «*загрязнение*»).

Само самообновление носит регуляторный характер и при снижении его скорости и точности также ведет к старению: (3-й глобальный механизм – *регуляторный*).

Глобальные механизмы старения проявляются в виде связанных групп частных механизмов – *синдромы* старения, и также как частные проявления старения. Противодействие старению возможно на 3-х уровнях и тем эффективнее, чем ближе к общей причине старения. В настоящее время эффективным является комплексное влияние на синдромы старения.

Регуляторный механизм старения.

Наиболее интересным и доступным в настоящее время является влияние на регуляторные механизмы старения. Наиболее простым и доступным является введение регуляторных факторов, снижающихся с возрастом, извне.

Наиболее перспективными являются факторы, регулирующие рост соматических клеток – скорость их самообновления, которая резко снижается с возрастом и определяет как внутриклеточное старение, так и старение надклеточных самообновляющихся структур – дистрофию паренхиматозных тканей с компенсаторным возрастным склерозом, дистрофию капилляров с возрастной ишемией органов, возрастной иммунодефицит и пр. Отечественные разработки и исторический анализ мировой литературы показывает, что особое значение в таком регуляторном механизме, влияющим на скорость роста (деления) и, таким образом, самообновление соматических тканей, имеют лимфоциты [2, 3, 7-15, 28, 29, 34, 35, 38].

С этих позиций ряд старых и новых данных о «неиммунных» функциях лимфоцитов, сводящихся в конечном счете к процессам регуляции клеточного роста соматических тканей при самых различных физиологических и патологических процессах, оказались способными соединить различные теории образования иммунитета в эволюции в одно целое, а также объяснить многие «несуразности» и «излишние сложности» иммунных реакций.

«Неиммунная» функция лимфоцитов – участие в регуляции клеточного роста соматических тканей, является важной и распространенной, а теоретический анализ показывает, что она может являться главной эволюционной силой становления иммунитета и представляет собой альтернативу теории «противоопухолевого надзора» – как наиболее распространенного представления об эволюционной силе формирования иммунитета [7-11].

Изменения иммунной системы при старении.

Со времен И.И.Мечникова исследования в области иммунитета и старения традиционно являются тесно связанными. После формулировки Ф. Бернетом [27] иммунологической теории старения функции иммунной системы в период старения подверглись пристальному изучению. Была показана несомненная связь функций иммунной системы с процессом старения [2, 3, 7-12, 15, 17, 21, 26, 27, 30, 32, 33, 36, 37]:

- прогрессирующая атрофия тимуса и всей лимфоидной ткани,
- снижение предстоящей продолжительности жизни при снижении количества циркулирующих Т-лимфоцитов и повышение – при пересадках тимуса, особенно множественных,
- сходство старческих изменений и процессов, наблюдаемых при ранней тимэктомии и иммунодефицитах иной природы,
- иммунологические расстройства и нарушения экспрессии антигенов гистосовместимости при прогериях,
- эффективность при старении иммуностимуляторов и пр.

Возрастные изменения отмечаются для всех функций системы иммунитета, особенно для Т-системы иммунитета:

- атрофия тимуса, селезенки и лимфоузлов, Т-клеток крови,
- увеличение числа незрелых лимфоцитов вследствие задержки их дифференцировки,
- снижение числа предшественников Т-клеток и выраженное снижение продукции тимических гормонов с диссоциацией в сторону активации Т-супрессорных механизмов, что сопровождается активацией неспецифических Т-хелперов и Т-супрессоров и растормаживает аутоиммунные процессы,

- уменьшение разнообразия антигенного репертуара лимфоцитов,
- снижение продукции интерлейкина-2 Т-хелперами,
- выраженное снижение сингенной смешанной культуры лимфоцитов (sMLC) с возрастом,
- снижение противоопухолевой устойчивости с возрастом и др.

Наиболее значимо, видимо, изменяется продукция тимических пептидов с возрастом, которые после 40 лет уже практически не обнаруживаются в периферической крови. Это ведет к прогрессирующей возрастной атрофии тимуса, затуханию процесса появления новых Т-лимфоцитов, способных распознавать новые антигены: снижается количество «наивных» Т-клеток (особенно CD4⁺ Т-лимфоцитов – с 56% в 20 лет до 19% в 80 лет) и повышается число Т-клеток памяти (CD4⁺ Т-лимфоцитов – с 42% в 20 лет до 79% в 80 лет).

Одновременно резко снижается экспрессия на поверхности Т-лимфоцитов CD28⁺ антигена, который является ко-стимулятором пролиферации при активации антигеном лимфоцитов в ходе иммунного ответа. С возрастом снижается общее соотношение лимфоцитов и ней-трофилов, а также абсолютное содержание CD4⁺ и CD8⁺ клеток, как и В-лимфоцитов, тогда как количество NK (естественных киллеров, с фенотипом CD16⁺CD56⁺CD57⁺) повышается (функциональная активность последних, однако, даже несколько снижается).

С возрастом закономерно повышаются: аутоиммунные реакции, антитела против ДНК и тироглобулина, иммуноглобулины крови, а также изменяются функции CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, регулирующих аутоиммунные реакции. Закономерно повышается содержание про-воспалительных лимфокинов: ИЛ-6 и TNF- α , которые даже стали называть «лимфокинами старения». Повышается также содержание в крови колоние-стимулирующего фактора для макрофагов, онкостатина, фактора стволовых клеток (c-kit молекулы, важной для процессов активации и пролиферации лимфоцитов).

Снижается с возрастом содержание в крови ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-11 и ИЛ-13, а также ИЛ-7, видимо, ответственного за атрофию тимуса.

С возрастом повышается чувствительность лимфоцитов к апоптозу, снижается способность к активации и пролиферации, а также к полноценной дифференцировке.

Тестостерон и эстрогены способны прямо индуцировать атрофию тимуса, видимо, без участия кортикостероидов, что связывает процессы окончания роста и развития и полового созревания с окончанием формирования иммунитета и началом его инволюции.

Все эти данные привели к формулированию иммунной теории старения, под которой, однако, понимается лишь классический возрастной иммунодефицит.

Новая иммуно-регуляторная теория старения.

Все выше приведенные данные подробно описывают возрастные изменения иммунного ответа, но до сих пор, однако, не удавалось теоретически связать два возрастных процесса – прогрессирующую лимфоидную дистрофию с возрастом и прогрессирующее снижение самообновления тканей неиммунного типа, как известный главный механизм старения самообновляющихся тканей в старости.

Известно, что такое снижение самообновления разнообразных тканей с возрастом сопровождается по неясным причинам развитием генерализованного G_1/S блока для процессов пролиферации: увеличивается число готовых к пролиферации, но не получивших дальнейшего стимула для этого процесса клеток.

В то же время, в иммунологии хорошо известен такой G_1/S блок, типичный для лимфоцитов-эффекторов старых животных, но в иммунологии хорошо изучена многими авторами и причина его – дисбаланс функций Т-лимфоцитов-регуляторов, заключающийся в снижении общего числа Т-регуляторов и повышении доли Т-ингибиторов.

Можно, таким образом, полагать, что при старении резко снижается функция Т-лимфоцитов-регуляторов роста соматических тканей, как результат изменений в регуляторных системах организма. Мы обнаружили ряд таких данных экспериментально и показали возможность реактивации и быстрого восстановления потенциала роста клеток при воздействии на клетки такой системы [7-15].

Снижение клеточного самообновления соматических тканей является важнейшим механизмом старения ряда тканей, так как снижение скорости пролиферации составляющих их клеток ведет к увеличению времени их жизни, то есть, старит клетку, что показано на примере ограничения скорости роста клеток в культуре; в то же время, увеличение скорости клеточного роста и клеточного деления быстро омолаживает клетки и составляющих их ткани. С другой стороны, снижение скорости роста капилляров и фибробластов ведет к ишемии тканей и склерозу – важнейшим признакам старения.

Нами показана возможность восстанавливать ростовые потенции тканей старых мышей некоторыми иммуностимулирующими препаратами, особый интерес представляет возможность восстановления ростового потенциала тканей старых мышей сывороткой крови от молодых животных [7-15, 21, 26].

Предлагаемая нами новая иммунная теория, таким образом, имеет не только теоретический интерес, но и позволяет использовать весь потенциал иммунофармакологии для противодействия одному из важнейших механизмов старения – снижению с возрастом клеточного самообновления у млекопитающих и человека.

Перспективы иммуно-коррекции процесса естественного старения трансфер-фактором.

В медицине используется множество иммуномодуляторов, однако, они не равноценны по своей эффективности и по ряду других свойств, определяющих их безвредность, удобство применения, экономичность и прочее. Наиболее приемлемыми и адекватными для организма человека – природные, естественные, так называемые, эндогенные иммуномодуляторы, основу которых составляют вещества, принимающие участие в регуляции иммунных процессов в организме человека и животных. К таким иммуномодуляторам относится препарат **Трансфер Фактор™**, представляющий собою концентрат природных пептидов – *трансфер факторов*, получаемых из молозива коров. Основной функцией этих пептидов в организме является обеспечение иммунной защиты от микробов (бактерий, вирусов, грибов, простейших), раковых клеток и других антигенных веществ, способных привести к нарушению жизненно-важных процессов в организме.

Трансфер Факторы уже многие годы успешно используются для лечения и профилактики бактериальных, вирусных, грибковых инфекций, паразитарных болезней, злокачественных опухолей, аутоиммунных, аллергических и эндокринных расстройств; первичных и вторичных иммунодефицитов; при болезнях, сопровождающихся нарушениями функций иммунной системы.

Препараты **Трансфер Фактор™** и **Трансфер Фактор Плюс™** широко изучены также в российских клиниках и научно-исследовательских учреждениях, что дало основание обобщить клинические результаты в виде методического письма.

Имеется Методическое письмо Минздрава, призванное познакомить широкий круг врачей, студентов медицинских вузов, клинических ординаторов, аспирантов с современными данными о механизмах реагирования иммунной системы на экзогенные факторы вирусной, бактериальной природы и т.д., характеристикой препаратов из линии **Трансфер-Факторов**, с результатами исследований, проведенных по оценке их эффективности при ряде патологических состояний [18].

ТФ молозива – новое поколение иммуно-модуляторов.

Открытие в 1949 году Н. S Lawrence *трансфер факторов* ознаменовало начало новой эры в развитии иммунологии. Было установлено, что иммунитет от одного человека может передаваться другому при введении ему экстракта лейкоцитов, содержащего молекулы, которые и получили название *трансфер факторы*. В отличие от антител, которые имеют большую молекулярную массу, молекулы *трансфер*

факторов имеют достаточно малый размер и представляют собой фракцию молекулярного веса от 3 500 до 10 000 дальтонов.

ТФ не являются видоспецифическими и обладают универсальной эффективностью, независимо от биологического вида донора и реципиента.

Имеющиеся литературные данные позволяют отметить, что *трансфер факторы* оказывает многоплановое воздействие на иммунную систему, регулируя функцию клеток: Т-супрессоров, Т-киллеров и макрофагов.

Трансфер Фактор™ (ТФ) компании "4Life Research", США, является гипоаллергенным продуктом, так как полностью очищен от казеина, лактоглобулинов и других крупных белковых молекул и оставлены только цитокиновые фракции, идентичные лейкоцитарным цитокинам.

Как отмечает академик РАМН А. А. Воробьев, достоинством ТФ перед другими иммуномодуляторами, в том, что он обладает широким спектром действия, безопасен и безвреден, применяется перорально, не имеет противопоказаний к применению, не вызывает побочных действий, одинаково эффективен для взрослых и детей.

Являясь универсальным иммунокорректором, ТФ индуцирует или ослабляет, или нормализует иммунный ответ. В зависимости от вида нарушений он стимулирует сниженный иммунитет или же нормализует чрезмерно затянувшиеся иммунные реакции, предотвращая наступление патологических процессов. Это происходит в связи с тем, что ТФ имеет три основные фракции, названные в соответствии с их основным действием на иммунную систему: это фракции: *индукторы, антиген – специфические трансфер факторы и супрессоры*.

Индукторы обеспечивают общую готовность иммунной системы к отражению чужой агрессии, **антиген-специфичные** трансфер факторы представляют собой набор определенных антигенов и цитокинов, с помощью которых иммунная система может заранее научиться распознавать многие микроорганизмы и антигены.

И, наконец, **супрессоры** не позволяют иммунной системе сосредотачивать всю свою мощь на уже побежденной инфекции, игнорируя при этом другие угрозы. Кроме того, супрессоры регулируют интенсивность иммунного ответа и тем самым предотвращают аутоиммунные реакции.

Цитокины, входящие в его состав, регулируют функцию клеток-супрессоров, адекватную иммунную реакцию и степень активации патологического процесса, т. е. *реакция организма может быть предсказуемой и управляемой*.

Отмечено, что антиген–презентирующий компонент ТФ значительно снижает период выработки антител, ускоряя представление антигенов иммунокомпетентным клеткам.

Об интересе научной общественности к *трансфер факторам* свидетельствует тот факт, что со времени их открытия было вложено более 40 млн. дол. на научные разработки по *трансфер факторам*, опубликовано более 3000 научных материалов на эту тему и проведено 11 Международных симпозиумов. Несмотря на это, изучение некоторых аспектов строения и механизмов действия *трансфер факторов* продолжает оставаться актуальным для заинтересованных ученых всего мира.

Следует отметить, что за более чем полувековое изучение *трансфер факторов* со времени их открытия они прочно завоевали позиции в медицине как одно из эффективных средств повышения резистентности организма к различным повреждающим факторам. Их иммунокоррегирующий эффект был хорошо изучен и продемонстрирован при многих инфекционных и соматических болезнях учеными разных стран.

Было установлено, что ТФ значительно активнее, чем широко известные иммуномодуляторы, так как ТФ усиливал активность НК в 2 раза, а ТФ+, отличающийся добавлением адаптогенов, на 240%.

ТФ и ТФ+ обладают стимулирующим действием на противоопухолевую и цитотоксическую активность мононуклеарных клеток крови здоровых доноров, при этом наибольший эффект наблюдается через 48 часов инкубации мононуклеаров с различными концентрациями тестируемых веществ. Оптимальным уровнем воздействующих концентраций был от 0,1 до 0,0001 мг/мл.

Опыт применения трансфер факторов при заболеваниях.

За период с 2000 по 2003 г.г. в различных клиниках России проведены исследования, показавшие высокую клинико-иммунологическую эффективность использования препаратов **ТФ** и **ТФ+** фирмы "4Life Research", США при лечении больных различными заболеваниями (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, герпес, урогенитальный хламидиоз), при тяжелых бактериальных инфекциях (остеомиелит), при глистных инвазиях (описторхоз), а также при злокачественных опухолях (рак желудка), дерматозах (псориаз, атопический дерматит) и язвенной болезни 12-перстной кишки [1, 4-6, 18-21, 22-25, 31].

Отмечался абсолютно одинаковый иммунокоррегирующий эффект в группах больных вирусными гепатитами В и С, получивших ТФ в течение 2-х недель и интерферонотерапию в течение 3-х месяцев [4, 19]. Была выявлена клинически более ранняя

положительная динамика симптомов у больных, получивших ТФ, отмечена лучшая его переносимость и отсутствие побочных действий, как при интерферонотерапии в виде лихорадки, болей в суставах, астенизации. Интересно отметить, что частота вирусологической ремиссии в сравниваемых группах, получивших реаферон и ТФ, была практически одинаковой и достигла 65%. Вместе с тем, уровень продукции гамма-интерферонов достоверно был выше у больных, леченных ТФ.

Благодаря сочетанному применению интерфероновых препаратов, цитокинов и антибактериальной терапии у больных урогенитальным хламидиозом, достигается выраженный терапевтический эффект при более низких дозах каждого используемого компонента лечения [24]. При этом выявляется потенцирующий эффект цитокиновых препаратов, позволяющий значительно снизить эффективную дозу антибиотиков и снизить до минимума их отрицательное воздействие на организм.

Исследования, проведенные в Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова, по эффективности применения **ТФ** у больных **остеомиелитом** подтверждают разносторонние механизмы их действия при этой патологии [6]. Было показано, что ТФ, являясь иммуномодулятором, одновременно оказывал влияние на биохимические механизмы неспецифической резистентности, включая систему свободно-радикального окисления, повышал устойчивость клеточных мембран, активность антиоксидантной защиты. Характер изменения биохимических показателей свидетельствует, что ТФ обладает более широким спектром действия на организм, чем только иммуностропным и может рассматриваться и как адаптоген.

Установлены достоверные изменения в гуморальном звене иммунитета, характеризующиеся увеличением продукции IgA и стимуляцией фагоцитарного звена иммунитета, динамика отдельных субпопуляций Т-клеток, без заметного повышения уровня ЦИК. При этом наблюдались клиническое улучшение состояния больных и сокращение сроков реабилитации в послеоперационном периоде.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) – остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Патогенетическая терапия у больных ВИЧ направлена на модуляцию иммунитета, т.е. на восстановление нормального функционирования иммунной системы. Как показали результаты проведенных исследований [5] терапия ТФ+ существенно улучшает иммунный статус у больных ВИЧ-инфекцией, и этот препарат может быть использован при проведении патогенетической терапии. Так, у 50% больных,

получавших ТФ+, снижался до нормы уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Обнадеживающие результаты получены при использовании **ТФ в дерматовенерологии** [22], у больных **псориазом и атопическим дерматитом**, в патогенезе которых существенное значение имеют аутоиммунные и аллергические реакции. После назначения ТФ в комплексе с традиционной терапией уже через 7 -10 дней значительно уменьшался зуд, шелушение и резко сокращалось количество высыпаний на коже, при продолжении приема препарата до 20 дней у всех пациентов наступала ремиссия.

При **описторхозе** применение ТФ+ по 2 капсулы 3 раза в день в течение 7 дней позволило получить клинико-иммунологический эффект. В отличие от контрольной группы, получившей только антигельминтное лечение, применение ТФ+ привело к полной ремиссии с исчезновением васкулитов и артралгии у всех больных, через 6 месяцев после проведенного лечения. При назначении ТФ+ были также выявлены значительные различия показателей иммунной системы у наблюдаемых больных основной группы и группы сравнения. В основной группе больных, уже через 2 недели после лечения было отмечено нарастание уровня IgG и более активное образование ЦИК. Значительно возросла при применении ТФ+ концентрация IFN- γ (более чем в 2 раза по сравнению с показателями до лечения и в группе контроля), роль которого для развития специфического иммунного ответа чрезвычайно важна.

В Российском **онкологическом** центре РАМН были проведены клинические испытания препарата ТФ+ у 25 больных раком желудка во 2-3 клинических стадиях заболевания (основная группа). Контрольную группу составили 25 пациентов аналогичных по полу, возрасту, нозологической форме и стадии заболевания [20].

Исследования, проведенные после окончания курса комплексной терапии с использованием ТФ+, показали положительное влияние проводимой терапии на показатели иммунного, интерферонового и цитокинового статусов и клиническое течение заболевания.

Увеличилось содержание CD3+, CD4+, CD8+ субпопуляций лимфоцитов крови, значительно повысилось содержание NK-клеток в крови, что свидетельствует об активации клеточного звена иммунной системы. В показателях гуморального звена иммунитета также отмечалась положительная динамика с нормализацией уровней спонтанной продукции ФНО и ИЛ-1. В клинической картине заболевания появилась положительная динамика в виде уменьшения выраженности интоксикационного синдрома, улучшения общего самочувствия, повышения аппетита, исчезновения выраженной слабости и

быстрой утомляемости. Послеоперационный период протекал без осложнений. За время проведения курса комплексной иммунотерапии, в состав которой входил препарат ТФ+, рецидивирования заболевания не наблюдалось. В целом отмечена хорошая переносимость препарата ТФ+, достаточно высокая его эффективность в составе комплексной иммунотерапии онкологических заболеваний, что позволяет рекомендовать его применение в широкой клинической практике.

Убедительные результаты получены при применении ТФ+ в комплексной терапии *Helicobacter Pylori* (Нр) ассоциированной **язвенной болезни** 12-перстной кишки в [1]. Результаты исследования гуморального и клеточного звеньев иммунитета показали, что у больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, ассоциированной с Нр и с продолжительностью заболевания более 10 лет, а также сопутствующей патологией гепато-билиарной системы, происходит значительная "разбалансировка" иммунной системы. В частности, отмечается выраженное снижение как процентного, так и абсолютного содержания в крови натуральных киллеров (NK) и их активность, уменьшение количества Т-хелперов и повышение Т-супрессоров, что ведет к снижению иммунорегуляторного индекса. Аналогичные данные получены и другими авторами. Включение в схему эрадикационной терапии Нр-натурального иммуномодулятора ТФ+ привело к значительному, статистически достоверному улучшению как гуморального, так и клеточного иммунитета, в связи с чем нормализовался иммунорегуляторный индекс, увеличилась функциональная активность нейтрофилов и естественных киллеров.

Ликвидация вторичного иммунодефицита под воздействием ТФ+ сразу сказалась на результатах лечения больных язвенной болезнью 12-перстной кишки: на 21,7% увеличилась эффективность эрадикационной терапии, на 4 дня раньше купировался болевой и на 4,5 дня диспепсический синдромы, и на 8 суток раньше произошло рубцевание язвенных дефектов слизистой оболочки у пациентов основной группы, по сравнению с больными.

Перспективы иммуно-коррекции процесса естественного старения трансфер-фактором.

Можно, полагать, что при старении, кроме снижения собственно иммунитета, резко снижается также и функция Т-лимфоцитов-регуляторов роста соматических тканей, как результат изменений в регуляторных системах организма. Мы обнаружили ряд таких данных экспериментально и показали возможность реактивации и быстрого восстановления потенциала роста клеток при воздействии на клетки

иммунной системы, что указывает на регуляторный характер возрастного иммунодефицита и возрастной дистрофии тканей, связанной со снижением клеточной пролиферации и, таким образом, клеточного самообновления организма [7-15].

Мы использовали естественный иммуномодулятор – Трансфер Фактор (ТФ) молозива, для активации клеточного роста и реактивации старого организма в эксперименте у старых мышей и получили улучшение их общего состояния и физиологических и биохимических функций более чем по 30 параметрам [10, 13-15, 17, 26].

Аналогично, введение ТФ, принимаемый в составе биологически активных добавок к пище, способствовал снижению показателей биологического возраста у человека [13, 26]. Возможность иммуномодуляторами восстановить сниженную функцию роста соматических клеток в старости запатентована нами как изобретение [12, 13].

Предлагаемая новая иммунная теория, таким образом, имеет не только теоретический интерес, но и позволяет использовать весь потенциал иммуно-фармакологии для противодействия одному из важнейших механизмов старения снижению с возрастом клеточного самообновления у многоклеточных, в т.ч. млекопитающих и у человека.

Геропротективный и омолаживающий эффект ТФ в эксперименте.

Целью нашей экспериментальной работы было изучение эффектов ТФ на отобранные ранее множественные показатели старения у мышей (22 лабораторных показателя и 5 показателей – баллов общего состояния и вида животных).

В работе использовали старых мышей линии Balb/c, самок, в возрасте 8 месяцев, которым вводили ТФ (производства компании «4 Life Research Co.»), вместе с пищей (вода с молоком), в дозе соответствующей используемой у человека (1 капсула на 50 кг веса). Для исследования показателей старения использовали следующую ранее отобранную палитру показателей.

Общие физиологические показатели: общий вид по 6 показателям в баллах: блеск, цвет и лоск шерсти, наличие старческого горба и блеск глаз – по 4-бальной шкале (4 балла – норма у молодых), рост (в мм) и длина хвоста (в мм), вес тела (с точностью 0,1 г); активность животных и ориентировочный рефлекс: число стоек и умыкания за определенное время; физическая сила: время в сек. висения на струне, натянутой на высоте 80 см, и максимальная сила натяжения динамометра.

Общая реактивность: уровень потребления кислорода оказался весьма лабильным индивидуальным показателем, связанным с

подвижностью животных и поэтому не использовалась в большинстве экспериментов; температура тела отражает интенсивность общего обмена, и с возрастом у мышей она снижается на 1,5-2°C и более. Температуру тела оценивали в прямой кишке медицинской термопарой, на глубине 1 см глубиной (точность 0,1°C).

Морфологические показатели: вес внутренних органов (абсолютный и относительный к массе тела) исследовался для оценки возрастной атрофии тканей.

Состояние антиоксидантной системы: состояние антиоксидантной системы (АОС), отражает процессы повреждения тканей и составляет сущность свободнорадикальной теории старения; оценивалось общее содержание продуктов свободно-радикального повреждения – ТБК-активных веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, выражая результат в единицах оптической плотности; активность пероксидазы – по времени расщепления перекиси в кислой среде и каталазы – спектроскопически, при окончании реакции перекиси реакцией с молибдатом аммония; индуцированная перекисью флюоресценция сыворотки крови измерялась на люминометре в течение 5 мин; осмотический гемолиз эритроцитов (ФЭК).

Состояние иммунной системы: исследовали относительный вес органов иммунитета (тимуса и селезенки); определяли количество активных – бластных клеток в селезенке, не осаждающихся при центрифугировании в градиенте плотности фикола 1,065; количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000) с нефелометрической регистрацией степени помутнения на спектрофотометре, выражая результаты в у.е. равных оптической плотности. Для определения ЦИК к 0,05 мл сыворотки крови мышей добавляли 0,1 мл 0,1 М боратный буфер с pH 8,4. и 1 мл ПЭГ, через 1 час при 20°C замеряли оптическую плотность при 450 нм.

Потенциал клеточного роста оценивали на примере реакции Селье – фармакологически индуцированной гиперплазии слюнных желез; реакция резко снижается с возрастом и зависит от определенных популяций Т-лимфоцитов, регулирующих клеточный рост соматических клеток.

Введение ТФ в течение 3-х месяцев выражено влияло на подопытных животных (рисунок 1). В отличие от контрольных мышей, у них улучшались общие показатели – блеск глаз, цвет и лоск шерсти, число умываний и стоек – ориентировочный рефлекс.

Не изменялся рост, но вес выражено снижался – мыши выглядели более молодыми, с меньшим количеством жира (контрольные мыши проявляли признаки значимого ожирения); видимо, с последним свя-

зано относительное (но не абсолютное) повышение массы внутренних органов – печени, почек и сердца при введении ТФ.

Увеличивалась сила животных в тестах динамометрии, висения на струне и ОВИМ; повышалась температура тела и потребление кислорода опытными животными, что указывает на общую активацию метаболизма.

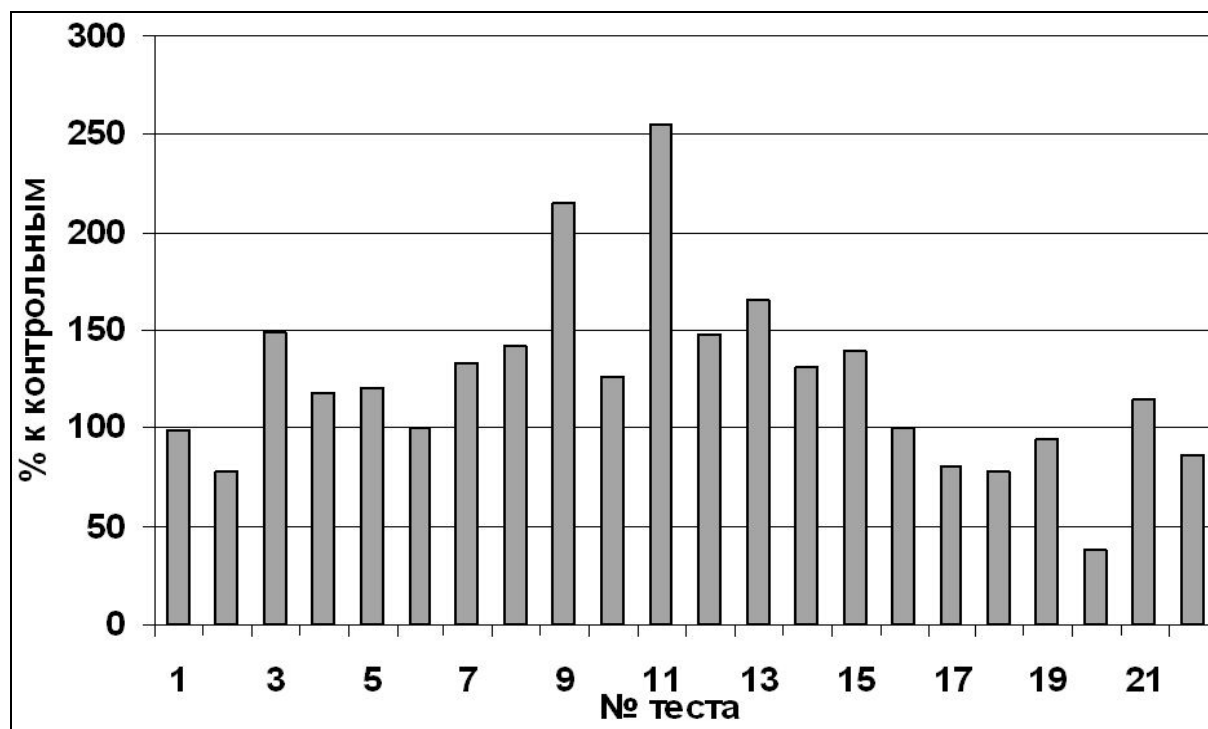


Рисунок 1. Ближайшие (3 мес) влияния Трансфер фактора на старение мышей.

Тесты расположены в следующем порядке: 1. Рост (мм); 2. Вес (гр); 3. Сила (гр); 4. Умываний за 30 мин; 5. Стоек за 10 мин; 6. $t^{\circ}\text{C}$; 7. pO_2 мм.водн.ст./100 г; 8. Гиперплазия слюнных желез (%); 9. Бласты (млн клеток); 10. ОВИМ; 11. Тимус (мг); 12. Селезенка (мг); 13. Почки (мг/гр); 14. Печень (мг/гр); 15. Сердце (мг/гр); 16. Осмотический гемолиз (%); 17. ТБК (OD); 18. ПО (Сек); 19. КТ (% H_2O_2); 20. Флюоресценция (y.e.); 21. Сорбция красителя печенью (%); 22. ЦИК (оптическая плотность).

Выражено улучшались показатели иммунной системы: число бластных клеток селезенки, масса тимуса и селезенки, а также восстанавливалась лимфоцит-зависимая гиперплазия слюнных желез – тест на ростовой потенциал тканей, выраженно снижающийся с возрастом. Активировалась сорбция красителя тканью печени.

Мало изменялись показатели индуцированной перекисью флюоресценции, гемолиз и активность каталазы, но улучшались показатели ТБК-активных веществ крови и пероксидаза крови.

Несколько повышались показатели ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, отражающие аутоиммунную реакцию, которая нарастала с возрастом и дополнительно стимулировалась назначением ТФ.

Назначение ТФ в течение 10 мес показала аналогичные изменения, при этом активация иммунной системы была менее значительна: масса тимуса увеличивалась в меньшей степени, а масса селезенки – в большей. Несколько повышались показатели ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, отражающие аутоиммунную реакцию, которая нарастала с возрастом и еще больше стимулировалась назначением ТФ.

Через 3 месяца после отмены ТФ все показатели имели тенденцию к возвращению к норме, хотя опытные животные продолжали выглядеть более молодыми и меньшими по массе; снижалось также количество ЦИК, активированных ранее под действием длительного назначения ТФ.

У старых животных, как известно, развивается естественный иммунодефицит, хорошо наблюдаемый как резкое снижение относительной массы иммунотропных органов – тимуса и селезенки.

Одновременно с возрастом резко снижаются процессы клеточного деления самообновляющихся тканей, а также объем и скорость гиперпластических реакций при различных воздействиях. Удобно для оценки степени ростового потенциала ткани использовать известный феномен Селье – фармакологически-индуцированную реакцию гиперплазии ткани слюнных желез, демонстрируемую всеми грызунами.

С возрастом эта реакция резко снижается. Известно также, что это является результатом снижения активности лимфоидных клеток – регуляторов процессов роста соматических тканей: в ходе гиперпластических и регенеративных реакций самого разного типа происходит активирование регулирующих этот процесс лимфоидных клеток, известных как лимфоциты, реагирующие в сингенной смешанной культуре лимфоцитов. Так как типичным для активации лимфоцитов-регуляторов клеточного роста соматических тканей является их бластная активация, то их можно выделить в градиенте фиколла с пониженной плотностью.

Было показано, что введение изопротеренола приводит к гиперплазии слюнных желез молодых мышей (повышение массы в 1,56-

1,72 раза), тогда как все старые животные показали уменьшение реакции – снижение массы желез ниже интактных!

Введение ТФ восстанавливало потенциал клеточного роста у старых мышей для всех животных – введение изопротеренола увеличило массу слюнных желез для старых животных в 1,4-1,6 раз, приближая степень гиперпластической реакции к таковой у молодых. Одновременно резко (в 2-3,5 раза) увеличивалось количество активированных клеток селезенки, имеющих более низкую плотность при центрифугировании в градиенте плотности фиколла.

Также отмечалось снижение стрессовой реакции тимуса на введение адренергического агента – изопротеренола. Типичная реакция на стресс – резкое и быстрое уменьшение массы тимуса, что можно наблюдать в группе животных без введения ТФ (таблица 1); однако, для опытной группы животных, получавших ТФ, не отмечалось значимого снижения массы тимуса на стрессорный агент!

Таким образом, ТФ восстанавливал и активизировал функцию Т-лимфоцитов старых животных и восстанавливал клеточный потенциал роста тканей старых животных до уровней, близких к молодому возрасту, что открывает возможности нового перспективного влияния в "Медицине Анти-старения", а также может быть использовано для активации клеточного роста при различных патологических процессах с целью заживления тканей, ран и т.д. Дополнительным интересным и перспективным является наблюдаемый эффект анти-стрессорного действия ТФ на иммунную систему.

Снижение биологического возраста человека ТФ.

Для изучения эффектов ТФ у человека исследовали показатели биовозраста (БВ) у 12 мужчин в возрасте 55-73 лет, принимавших по 300 мг ТФ в день 5 раз в неделю в течение 6 недель. Параметры биологического возраста человека были оценены с использованием автоматизированного комплекса [Донцов, Крутько, 2007; Подколзин и др., 2003], разработанного Национальным Геронтологическим Центром (Москва, Россия) с определением следующих биомаркеров: кровяное давление, скорость пульсовой волны, жизненная емкость легких, время статической балансировки, тесты Штанге, Шульте, Векслера, частотный порог слуха, динамометрия, масса тела, а также аккомодация.

У группы лиц, потреблявших ТФ как биологически активную добавку в течение 6 недель, отмечались ясные и достоверные изменения биологического возраста. Было показано, что средний биовозраст данной группы до начала исследований составил $63,5 \pm 0,7$ лет (отличия БВ от календарного возраста (КВ) располагались в

диапазоне от + 0,5 до – 6,6 лет, в среднем: – 4,2 года). После курса ТФ среднее отличие БВ от КВ составило - $8.2 \pm 0,5$ лет (от – 4,0 до –10,7 лет, $p < 0.001$ к контрольным данным) то есть биологический возраст снизился на 4 года.

Особый интерес представляет динамика изменения биомаркеров, характеризующих функционирование сердечно-сосудистой системы. Наличие функционального напряжения перед приемом ТФ характеризуется увеличением артериального давления по сравнению с возрастной нормой.

После курса ТФ наблюдалась нормализация значений как систолического артериального давления (в среднем со 134 до 125 мм рт ст), так и диастолического артериального давления (в среднем с 79 до 75 мм рт ст).

Результатом улучшения общего состояния и адаптационных показателей организма явилось увеличение показателя статического баланса в 2,4 раза, а также увеличение значений пробы Штанге (задержка дыхания) – в 1,26 раза.

Интересно, что такие показатели биовозраста, как показатели старения органов зрения и слуха, а также показатели ЖЕЛ, которые отражают собственно процессы биологического старения и обычно ригидны к внешним воздействиям, также изменялись при воздействии ТФ. Так, расстояние ближнего зрения снизилось после приема ТФ с 212 до 151 мм, а слуховой порог повысился с 10 390 до 10 460 Гц; показатели ЖЕЛ повысились с 3100 до 3470 мл; показатели силы также повысились в среднем с 35 до 37 кг.

Таким образом, прием ТФ как биологически активной добавки у человека сопровождается значимыми изменениями биомаркеров старения и комплексного показателя – биологического возраста, влияя на ряд биомаркеров биологического возраста.

Обнаруженные эффекты ТФ иллюстрируют возможности использования иммуномодуляторов как нового перспективного класса средств медицины анти-старения.

Заключение.

Глобальная причина старения – закон нарастания энтропии в отдельных не полностью открытых системах, проявляется в живом организме в виде совокупности основных механизмов старения: стохастическое старение – как системное «загрязнение» организма и как потеря не обновляемых элементов, и регуляторное старение – неблагоприятные изменения процессов регуляции с возрастом.

Регуляторный механизм является наиболее перспективным как с точки зрения доступности для воздействия на старение, так и на ожидаемую из модели эффективность такого влияния.

Иммунная система участвует в самых разнообразных процессах, требующих регуляции клеточного роста и развития тканей и целостного организма, в том числе в процессах регенерации, гиперпластических процессах и возрастной дистрофии тканей. Способность регулировать клеточный рост соматических клеток остается важной и для современной системы иммунитета млекопитающих и человека, а возрастной иммунодефицит этой функции может рассматриваться как главный механизм новой иммуно-регуляторной теории старения.

С возрастом резко снижаются процессы клеточного деления самообновляющихся тканей, а также объем и скорость гиперпластических реакций при различных воздействиях – потенциал клеточного роста тканей. Возможность влияния на старение тканей посредством влияния на процесс клеточного роста связана с хорошо разработанной отечественными учеными теорией регуляции процессов роста соматических тканей лимфоцитами, впервые наблюдаемой на моделях травматической регенерации ряда органов.

Нами развивается новая иммунная теория старения, связанная с наличием субпопуляций Т-лимфоцитов, специфически влияющих на клеточное деление соматических клеток – функцию, снижающуюся с возрастом, что делает возможным использование иммуностропных средств для восстановления высокого уровня самообновления тканей.

Одним из современных перспективных иммунокорректоров с геропротективным эффектом является Трансфер Фактор (ТФ).

ТФ – препарат компании "4 Life Research", представляет собой концентрат трансфер факторов (Transfer Factor XF™), выделенный из коровьего молозива с помощью стандартизированной запатентованной процедуры (патент США US4816563 А от 25.03.1989 г.). Он рекомендован Минздравсоцразвития РФ для широкого клинического применения (Методическое письмо Минздравсоцразвития № 14/231 от 30.07.2004 г.). Имеется свидетельство о государственной регистрации (№ RU.77.99.11.003.Е.004976.03.11 от 03.03.2011 г.). ТФ представляет собой комплекс иммунорегуляторных пептидов с молекулярной массой 3500–10000 дальтон. ТФ – гипоаллергенный продукт, так как полностью очищен от казеина, лактоглобулинов и других крупных белковых молекул, при этом оставлены только цитокиновые фракции, идентичные лейкоцитарным цитокинам. ТФ не является видо-специфическим и регулирует функцию ряда клеток: Т-супрессоров, Т-киллеров и макрофагов.

Применение данного БАД продемонстрировало выраженные иммуномодулирующие свойства при различной патологии, что, по мнению ряда ученых, позволяет рекомендовать его для профилактики заболеваемости у здоровых лиц. Так как его получают из коровьего молозива (молока на первых неделях жизни), то ТФ естественным образом входит в группу реювенизирующих средств, которые с древних времен добывали из молодых растительных и животных тканей, таких, например, как проростки пшеничных зерен.

Применение «Трансфер-фактора» в эксперименте у подопытных старых мышей продемонстрировало как положительное влияние на иммунные показатели старых животных, так и комплексное геропротективное действие у мышей при длительном введении данной добавки, повлияв на физическое состояние, силу животных, обмен веществ, свободно-радикальные механизмы старения и клеточный потенциал роста тканей старых животных, восстановленного до уровней, близких к молодому возрасту.

У человека ТФ значительно влиял на показатели биологического возраста, снижая в целом этот показатель для группы на 4 года уже при 6-недельном введении.

Эффекты воздействия «Трансфер-фактора» открывают возможности перспективного применения данного препарата в области практической геронтологии. В медицине антистарения эта биологически активная добавка имеет потенциал применения для активации клеточного роста, для профилактики различных патологических процессов и стимуляции посттравматической регенерации тканей.

Не менее интересным и перспективным эффектом можно считать анти-стрессорное действие данного препарата на иммунную систему и его протективное действие на возрастное и алиментарное ожирение.

Перспективным, так как ТФ является комбинацией различных пептидных регуляторов, является разделение эффектов ТФ: собственно иммунных (стимулирующих и ингибирующих), и влияния на рост соматических тканей, что позволит получить из ТФ ряд специфических препаратов с определенным действием и избежать при длительном применении нежелательных аутоиммуностимулирующих эффектов.

Список литературы

1. Арутюнян В.М., Григорян Э.Г. Эффективность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении больных хроническим гастритом и язвенной болезнью. //Клин. мед. 2003. 15. С.33-35.
2. Бабаева А.Г. Прошлое, настоящее и будущее проблемы лимфоидной регуляции нелимфоидных клеток.//Бюл. эксперим. биол. мед. 1995. № 9. С. 230-234.

3. Бабаева А.Г., Зуев В.А. Перенос признаков старения молодым мышам лимфоцитами от старых доноров//Бюл. эксперим. биол. мед. 2007. Т. 144. С. 89-90.
4. Гранитов В.М., Карбышева Н.В., Бобровский Е.А., Никулина М.А. Использование "Трансфер Фактора" в терапии хронических вирусных гепатитов В и С. // Материалы VIII съезда Итало-Российского общества по инфекционным болезням. — 5-6 декабря 2002 г., г. Санкт-Петербург. 2002. С.88-89.
5. Гранитов В.М., Карбышева Н.В., Султанов Л.В., МакКосланд К., Оганова Э. А. Использование активированного Трансфер-Фактора в лечении больных ВИЧ-инфекцией//Журнал ВИЧ, СПИД и родственные проблемы. Санкт-Петербург. 2002.-Т.6. №1.С.79-80.
6. Дадали В.А., Рак А.В., Столпник Е.С., К. В. МакКосланд, Оганова Э.А. Применение Трансфер Фактора в лечении больных остеомиелитом //Ж. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. № 3-4, 2002.
7. Донцов В.И. Регуляция лимфоцитами клеточной пролиферации – альтернатива теории “противоопухолевого надзора”?//Иммунология. 1989. № 5. С. 94-96.
8. Донцов В.И. Иммунобиология постнатального развития. М.: РАН, МОИП. Наука. 1990. 152 с.
9. Донцов В.И. Структурные модели регуляции клеточного роста и новая иммунная теория старения//Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. № 1. С. 115-122.
10. Донцов В.И. Экспериментальная геронтология: методы исследования старения. М. 2011. 432 с.
11. Донцов В.И. Новая иммунная теория старения: лимфоциты как регуляторы клеточного роста. Lambert Academic Publishing. 2011. 114 с.
12. Донцов В.И., Крутько В.Н. Моделирование процессов старения: новая иммуно-регуляторная теория старения//Успехи современной биологии. 2010. Т.130. №1. С.3-19.
13. Донцов В.И., Крутько В.Н., Чижов А.Я. Способ снижения биологического возраста. Патент РФ № 2404784 от 27 ноября 2010 г.
14. Донцов В.И., Крутько В.Н., Чернилевский В.Е., Чижов А.Я. Способ восстановления снижающегося с возрастом потенциала клеточного роста тканей (омоложения тканей). Патент РФ № 2400239 от 27 сентября 2010 г.
15. Донцов В.И., Крутько В.Н., Труханов А.И. Медицина анти-старения: фундаментальные основы.:URSS. 2010. 680 с.
16. Донцов В.И., Крутько В.Н.. Общая системная теория старения//Системный анализ и управление в биомедицин. системах. 2012. Т. 50. С. 7-20.

17. Донцов В.И., Крутько В.Н., Зенчук Е.С., Чижов А.Я. Геропротективный эффект трансфер фактора в эксперименте// Технологии живых систем. 2012. Т. 9. № 5. С. 52-58.
18. Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных и соматических заболеваниях с использованием трансфер факторов. Методическое письмо МЗ РФ. 2004. 64 с.
19. Карбышева Н.В., Карбышев И.А., Татаринцев П.Б., К. МакКосланд, Оганова Э.А. Трансфер-Факторы в лечении больных вирусными гепатитами// Сибирский Журнал Гастроэнтер. и гепатология. 2003. №16. С.147-149.
20. Киселевский М.В., Халтурина Е. О. Трансфер Фактор Плюс в лечении больных раком желудка.//В сб. научно-практ конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях. г. Барнаул, 29 ноября 2003. С. 33-38.
21. Крутько В.Н., Донцов В.И., Захарьяшева О.В. Системная теория старения: методологические основы, главные положения и приложения// Авиакосмич. и экологич. мед. 2009. № 1. С. 12 –19.
22. Лыкова С.Г., Немчинова О.Б., Черникова Е.В., Гичев Ю.П. Опыт применения «Трансфер Фактора» в дерматовенерологии// Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2002. - №3. – С.34-35.
23. Оганова Э.А., К.В.МакКосланд, Уи.Дж.Хеннен (4-Life Research, США). Трансфер Факторы - новое поколение Биологически Активных добавок к пище. //Матер. VI Межд. симп. "Биологически активные добавки к пище и проблемы оптимизации питания". – г. Сочи. 5-7 Ноября 2002 г. – С. 192-193.
24. Ремезов А.П., Неверов В.А. и др. Хроническая хламидийная уrogenитальная инфекция: вопросы клиники, и лечения//Terra Medica.1996. № 4. С. 36-38.
25. Хеннен У.Дж.. Трансфер фактор Плюс: идеальная комбинация биологически активных веществ для оптимального иммунитета (под ред. Ю. П. Гичева и Э.А. Огановой). Новосибирск. 2001. 73 с.
26. Чижов А.Я., Зенчук Е.С., Крутько В.Н., Донцов В.И. Применение корректора иммунной системы трансфер фактора для снижения биологического возраста человека//Технологии живых систем. 2013. Т. 10. № 1. С. 41-46.
27. Burnet F.M. An immunological approach to ageing//Lancet. 1970. № 7668. P. 358-360.
28. Burwell R.G. The role of lymphoid tissue in morphostasis//Lancet. 1963. V. 13. No 2. P. 69-74.
29. Davies A.J., Leuchars E., Doak S.M., Cross A.M. Regeneration in relation to the lymphoid system//Nature. 1964. V.14. № 201. P. 1097-1101.
30. Harrison D.E., Archer J.R., Astie C.M. The effect of hypophysectomy on thymus age in mice//J. Immunol. 1982. V. 129. P. 2673-2677.

31. Lawrence H. S., Borkowsky W. «Transfer Factor current, status and future prospects»//Biotherapy. 1996. V.9 (1-3).
32. Masoro E., Austad S., ed. Handbook of the Biology of Aging. San Diego. 2011.
33. Moody C.E., Hausman P.B., Gutowski J.K. et al. The developmental biology of the syngenic mixed lymphocyte reaction//Behring Inst. Mitt. 1983. №. 72. P.7-9.
34. Nesterenko V.G. A concept of immune regulation of somatic cell differentiation//J. theor. biol. 1984. V. 107. № 3. P. 443-456.
35. Payan D.G., Hess K.A., Geetzi E.J. Inhibition by somatostatin of the proliferation of T lymphocytes and Molt-4 lymphocytes//Cell. Immunol. 1984. V. 84. P. 433-438.
36. Pishel I., Shytikov D., Orlova T., et al. Accelerated aging versus rejuvenation of the immune system in heterochronic parabiosis//Rejuvenation Res. 2012. V. 15. P. 239-248.
37. Walford R.L. The Immunological Theory of Aging. Copenhagen, 1969.
38. Yokomuro K., Miyahane S., Takahashi H. et al. Regeneration and the immune system.2. Suppressor activities of lymphocytes activated in vivo by liver regeneration and their genetic control//Europ. J. immunol. 1983. V. 13. P. 883-888.

МИЛДРОНАТ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ГЕРОПРОТЕКТОР: ЦИТОПРОТЕКТОРНЫЙ И АНТИГИПОКСАНТНЫЙ ЭФФЕКТЫ

Донцов В.И., Крутько В.Н.

Старение сопровождается значительными изменениями обмена веществ, важнейшей причиной которых является возрастная ишемия тканей. Использование препаратов, типа милдроната, являющихся цитопротекторами-антигипоксантами, позволяет влиять на этот синдром старения, улучшая состояние тканей и организма в целом, что позволяет рассматривать его как перспективное геропротективное средство.

Механизм действия милдроната.

Милдронат принадлежит к группе так называемых цитопротекторов/антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки [1-5]. Препарат является конкурентным ингибитором фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы, который катализирует процесс превращения гамма-бутиробетаина в карнитин [6, 7]. Милдронат не является препаратом карнитина, он лишь ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника гамма-бутиробетаина. Карнитин, являясь своеобразным транспортером, способствует проникновению жирных кислот в клетку, где происходит процесс их β -окисления. В условиях достаточного поступления кислорода из жирных кислот, поступивших в митохондрии, образуются макро-эргические соединения в виде АТФ. Под влиянием милдроната ограничивается транспорт через мембраны митохондрий лишь длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться.

Образуется много гамма-бутиробетаина и мало карнитина, в результате меньше длинноцепочечных жирных кислот поступает в митохондрии. Это никак не сказывается на метаболизме короткоцепочечных жирных кислот. Действие милдроната не зависит от концентрации свободных жирных кислот в крови. Другие парциальные ингибиторы окисления жирных кислот не способны предотвратить накопления в митохондриях активированных форм длинноцепочечных жирных кислот – ацил-КоА и ацилкарнитина, а также вредного влияния этих метаболитов на транспорт АТФ и клеточные мембраны [6].

Процессы окисления жирных кислот и глюкозы связаны между собой и находятся в реципрокной зависимости, если подавляется окисление жирных кислот, увеличивается потребление глюкозы. В условиях недостатка кислорода, что наблюдается у пациентов с ИБС,

клетке выгоднее использовать окисление глюкозы, чем жирных кислот, так как для этого процесса необходимо меньшее количество кислорода [8].

Таким образом, милдронат частично замедляя транспорт жирных кислот, уменьшает их окисление, в результате чего уменьшается потребность клетки в кислороде. Препарат предотвращает накопление токсических промежуточных продуктов обмена веществ (ацилкарнитин и ацил-КоА) и вызванные ими повреждения клеток.

Уменьшение скорости окисления жирных кислот включает альтернативную систему производства энергии – окисление глюкозы, которая на 12% эффективнее использует кислород для синтеза АТФ.

Этот механизм также определяет и цитопротективное действие милдроната на ишемизированные клетки. В результате повышается устойчивость кардиомиоцитов к недостатку кислорода, рациональнее используются энергетические ресурсы, модифицируются пути производства энергии в условиях кислородного голодания, что помогает сердцу выживать в экстремальных условиях [6].

Милдронат стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, так как система пируват-дегидрогеназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы. Милдронат восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки. Полученные результаты позволяют считать милдронат в определенной степени средством фармакологического preconditionирования, способным оптимизировать окисление глюкозы [9].

В условиях гипоксии процессы ишемического повреждения миокарда усугубляются под влиянием повышенного выброса катехоламинов при физическом и эмоциональном напряжении, которые активизируют свободнорадикальное окисление жирных кислот с накоплением промежуточных продуктов, опасных для организма (ацил-КоА, ацилкарнитин). Они повреждают клеточные мембраны и блокируют доставку АТФ из митохондрий к органеллам клетки. В результате этого происходит апоптоз клеток, даже если запасов АТФ достаточно для их функционирования в течение некоторого времени. Для предотвращения этого процесса необходимо либо улучшение их кровоснабжения, либо ограничение синтеза карнитина как основного фактора, определяющего интенсивность использования длинноцепочечных жирных кислот [9, 10].

Основным отличием милдроната от других лекарственных средств, применяемых для коррекции метаболизма, является наличие у милдроната дополнительных лечебных эффектов, которые открывают широкие возможности для его применения.

Сложные эфиры милдроната и гамма-бутиробетаина являются структуральными аналогами ацетилхолина. Милдронат, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы. В результате увеличивается синтез оксида азота (NO).

Молекула NO по гуанилатциклазному механизму снижает содержание внутриклеточного кальция. Это приводит к расслаблению гладко-мышечных клеток сосудов, улучшению микроциркуляции, улучшению эндотелиальной функции – весьма важные при патологии сердечнососудистой системы процессы.

Ацетилхолин является одним из важнейших нейротрансмиттеров не только в нейромускулярных и вегетативных синапсах, но и в межнейронных связях центральной нервной системы. Со снижением его концентрации связан патогенез дегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера и др.). Развитие многих других когнитивных и моторных нарушений (парезов, атаксий, гиперкинезов и др.) связано с недостаточностью ацетилхолина в нейротрансмиссионных синапсах.

Воздействуя в качестве активатора на рецепторы ацетилхолина, милдронат улучшить нейропластические свойства мозга, которые способны послужить основой для многих церебральных клинических эффектов [6]. Препарат улучшает также мозговой кровоток.

Милдронат способен активировать гены, отвечающие за защиту организма от стресса [11]. Активация же «антистрессорных» генов, способность произвести дополнительное количество макроэргических соединений увеличивают работоспособность, позволяют организму легче справляться с повышенными нагрузками. Благодаря подобному механизму действия милдронат незаменим при повышенном умственном напряжении, работе в экстремальных ситуациях. Для увеличения работоспособности милдронат принимают спортсмены высокого класса, студенты в период подготовки к экзаменам. За счет улучшения мозгового кровотока милдронат устраняет функциональные нарушения нервной системы у больных хроническим алкоголизмом, уменьшает проявления синдрома абстиненции и интоксикации.

Таким образом, механизм терапевтического и защитного действия милдроната заключается в его воздействии на метаболические звенья энергетической цепи, что обеспечивает более полноценное функционирование клетки в условиях нехватки кислорода [12] за счет снижения интенсивности окисления жирных кислот в условиях ишемии (экономия энергии), активации гликолиза для производства энергии, фармакологической тренировки (precondition), включение компенсаторных механизмов – тренировка через подавление синтеза карнитина), индукции биосинтеза оксида азота, вазоактивных эффектов – снижения сопротивления периферических сосудов.

Клиническая эффективность милдроната.

Наиболее изучена клиническая эффективность милдроната при ИБС и хронической сердечной недостаточности. Милдронат улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни пациентов. При этом отмечается положительная динамика со стороны структурно-функциональных показателей работы сердца [13 – 18].

Применение милдроната в предоперационном периоде коронарного шунтирования и чрезкожной коронарной ангиопластики способствует ограничению развития послеоперационной дисфункции миокарда, вызванной феноменом реперфузии и «оглушения» миокарда. При этом на фоне лечения улучшается общая и локальная сократимость миокарда еще до проведения операции с последующим достоверным улучшением после проведения реваскуляризации [19].

Сочетанное применение в терапии больных артериальной гипертензией милдроната и эналаприла способствует более быстрой нормализации процессов свободнорадикального окисления, коррекции эндотелиальной дисфункции и суточного профиля артериального давления, улучшает морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка [20].

Использование в сочетании с эналаприлом триметазидина не приводит к повышению эффективности гипотензивной терапии. Возможно, это объясняется тем, что триметазидин не обладает антиоксидантными свойствами [20]. Влияние сочетанной терапии милдронатом и эналаприлом на состояние миокарда и внутрисердечную гемодинамику сохранялось в течение 2-х месяцев после отмены введения препарата.

Милдронат в дозе 1000 мг (10 мл 10% раствора) внутривенно капельно в течение 20 дней оказывает статистически значимое влияние на тяжесть неврологических нарушений у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития. В данном случае биохимической основой терапевтического действия милдроната является его антиоксидантная активность. Милдронат существенно уменьшает окислительное повреждение липопротеиновых структур, восстанавливает активность эндогенной антиоксидантной системы.

В раннем восстановительном периоде ишемического инсульта парентеральный прием милдроната способствует повышению общей активности и внимания. У больных увеличивается темп выполнения заданий, переключаемость, улучшается память [21]. Эти результаты открывают перспективу применения милдроната в качестве нейропротектора при нарушениях мозгового кровообращения.

Проведенные нейропсихологические исследования дают основание предполагать, что терапия милдронатом оказывает определенное

положительное влияние на психические процессы у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Отличные, хорошие и удовлетворительные результаты такого лечения наблюдались у 69,7% больных дисциркуляторной энцефалопатией. Наибольший эффект отмечен у пациентов с неустойчивостью настроения, нарушением эмоционально-волевой сферы, памяти и способности к концентрации внимания.

У большинства больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне лечения милдронатом происходит улучшение со стороны как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики, причем наиболее четкую динамику претерпевают кохлео-вестибулярный, астеноневротический и цефалгический синдромы заболевания. Подтверждаются экспериментальные данные об антиоксидантном действии милдроната, которое реализуется путем повышения эндогенного антиоксидантного статуса организма [22].

Клинический эффект милдроната проявляется к 4-5-му дню терапии, становится наиболее выраженным к 10-му дню и продолжает нарастать до 6-й недели лечения.

После отмены препарата наблюдается эффект последействия, который сохраняется в течение нескольких недель. Милдронат усиливает действие ингибиторов АПФ, нитроглицерина, антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов и других антигипертензивных средств, потенцирует действие сердечных гликозидов.

С учетом механизма действия и биологических эффектов препарата показаниями к применению милдроната являются ИБС (стабильная и нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктный период, хроническая сердечная недостаточность), пониженная работоспособность, физическое перенапряжение, в том числе у спортсменов, кардиалгии на фоне климактерических расстройств, синдром абстиненции и интоксикация при хроническом алкоголизме, острые нарушения кровообращения в сетчатке, острые и хронические нарушения кровоснабжения мозга (мозговые инсульты и хроническая недостаточность мозгового кровообращения) и нижних конечностей.

Таким образом, милдронат никогда не терял актуальность, его эффективность подтверждена реальной клинической практикой, миллионными продажами упаковок препарата на протяжении многих лет. Многолетняя популярность милдроната у пациентов и у врачей свидетельствует о том, что препарат эффективен при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, и не только.

Положительные результаты завершившегося международного исследования укрепили позиции милдроната как лекарственного средства для коррекции метаболизма, и в первую очередь, как препарата, показанного при гипоксии миокарда.

Список литературы.

1. Eastaugh J.L., Calvert M.J., Freemantle N.// *Fam. Pract.* – 2005. – Vol.22(1). – P. 43–50.
2. Klein W.// *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 3 (Suppl. O). – P.O8–O11.
3. Fox K.M., Mulcany D., Findlay I., et al.// *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol.17. – P. 96 – 103.
4. Lopaschuk G.D.// *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 80. – P. 11A - 16A.
5. Lopaschuk G. D., Stanley W. A., Lopaschuk C. C., et al. // *Heart Metab.* – 2005. – Vol. 27. – P. 5–10.
6. Калвиньш И.Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения. – Рига, 2002.
7. Morin D., Hauet T., Spedding M., Tillement J.// *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – Vol. 49. – P. 151 – 174.
8. Napoli C., Pinto A., Cirino G.// *Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 88. – P.311 – 331.
9. Дамброва М., Дайя Д., Лиепиньш Э. и др. // *Врачебное дело.* — 2004. – №2. – С. 68 - 74.
10. Ярохно Н.Н.// *Бюллетень СО РАМН.* – 2006. – №3 (121). – С.107 – 111.
11. Liepinsh E., Vilskersts R., Skapare E., et al.// *Life Sci.* – 2008. – Vol.83. – P.613–619.
12. Kalvins I.// *Jums. Kolegi.* – 2001. – Vol.5. – P.34- 37
13. Сорока Н.Ф., Ласкина О.В., Борис А.М., Головач И.В.// *Рецепт.* – 2000. – №5. – С.131 – 134
14. Маколкин В.И., Осадчий К.К.// *Consilium Medicum.* – 2004. – № 5. – С.304–307.
15. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е., Шилина Н.Н.// *Биомедицина.* – 2006. – №3. – С.67 – 69.
16. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др.// *Кардиология.* – 2000. – № 6.
7. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б.// *Тер. архив.* – 1999. – №8. – С.10-12.
8. Yoshisue K., Yamamoto Y., Yoshida K et al.// *Drug Metab. Dispos.* – 2000. – Vol.28. – P.687 – 694.
19. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А.// *Российский кардиологический журнал.* – 2009. – № 2 (76). – С.56 –60.
20. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П.// *Российский кардиологический журнал.* – 2009. - №5. – С. 1 - 5.
21. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др.// *Российский кардиологический журнал.* – 2009. – №4. – С.54-62.
22. Суслина З., Максимова М., Федорова Т.// *Врач.* – 2007. - № 4. – С.44 – 48.

МЕТФОРМИН КАК ВОЗМОЖНЫЙ ГЕРОПРОТЕКТОР: АДЪТЕРНАТИВА КАЛОРИЙ-ОГРАНИЧЕННОЙ ДИЕТЕ

Крутько В.Н., Большаков А.М., Потемкина Н.С.

Метформин, группа бигуанидов, является важнейшим антидиабетическим препаратом, а также снижает общую смертность и смертность от возрастных заболеваний, в т.ч. от опухолей. Сравнение эффектов, вызываемых ограничением калорийности диеты, генетическими модификациями и антидиабетическими препаратами, показывает, что последние имеют ряд очевидных преимуществ перед калорийно-ограниченным питанием и могут рассматриваться как их адекватные миметики.

История применения сахароснижающих бигуанидов.

В 2007 году медицинская общественность отмечала знаменательную дату – 50-летие начала клинического применения метформина в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. В рамках Конгресса Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), прошедшего в Амстердаме (Нидерланды), состоялась юбилейная конференция, посвященная научно-практическому опыту использования метформина, который был накоплен за прошедшие полвека. Однако, лекарственные растения, содержащие близкие естественные аналоги метоформина, упоминаются еще в средневековых медицинских травниках [1].

В Европе средневековые врачи пытались облегчить симптомы болезни, связанной с обильными и частыми мочеиспусканиями, препаратами, приготовленными из корней растения *Galega officinalis*. Приоритет в рекомендациях подобного использования *G. officinalis* принадлежит английскому врачу (Nicholas Culpeper), который впервые в XVII веке написал об этом в своем медицинском труде [2]. Оно находило широкое применение для стимуляции потогонного эффекта при эпидемиях чумы, отравлениях, различного рода заражениях, укусах змей, пляске Св. Вита, а также выращивалось для увеличения надоев молока у скота [3]. В конце XIX века было установлено, что *Galega officinalis* содержит большое количество гуанидина, однако только в 1918 году было обнаружено, что это вещество обладает у животных сахаро-снижающим эффектом (довольно слабым).

Для клинического использования гуанидин оказался слишком токсичным, и в 1920-х годах врачи только короткое время в клинических условиях использовали в качестве антидиабетического препарата менее токсичный экстракт из корня *Galega officinalis* (изоамилен-дигуани-дин), получивший название галегин. Тогда же были синтезированы два новых дигуанида: декаметилен дигуанидин (Синталин А) и додека-метиленидигуанин (Синталин В), которые

были менее токсичны, более сахароснижающе эффективны и использовались в клинике до конца 1920-х годов [4,5]. Появление инсулина резко уменьшило популярность токсичных и малоэффективных дигуанидов, что обусловило их исчезновение из клиники к началу 1930-х годов.

Однако, параллельно инсулину, в 1929 году в Германии было синтезировано несколько сахароснижающих бигуанидов, включая диметил-бигуанид (известный нам теперь под названием метформин). В 1940-х годах производные гуанидина использовались как противохорадочные препараты, в частности, диметилбигуанид (метформин) под названием флюомина применялся на Филипинах, как антигриппозное [6].

В качестве сахароснижающего препарата у больных сахарным диабетом 2 типа бигуаниды были внедрены в клиническую практику французским врачом Jean Sterne (1909-1997), который специализировался по диабетологии в одном из госпиталей Парижа. В 1956 году в соавторстве с Denise Duval он апробировал антидиабетические свойства нескольких бигуанидов, открытых в работах германских коллег 1929 года. Sterne выбрал диметилбигуанид (метформин) для клинического использования и присвоил ему имя «Глюкофаж» – «пожиратель сахара» [7]. Также в 1957 году Ungar опубликовал исследования по фенформину, а в 1958 году Mehner доложил о буформине.

В 1960-70-е годы в США были проведены многочисленные исследования фенформина, антигипергликемический эффект которого в сравнении с буформином и метформином оказался наибольшим.

Довольно скоро после внедрения бигуанидов в практику была установлена связь между применением препаратов этой группы, особенно фенформина, и развитием лактацидоза – это тяжелая форма декомпенсации обмена веществ при диабете с высокой частотой летальных исходов, что послужило причиной с конца 70-х гг. запрета в США на ввоз фенформина, а затем и в большинстве других стран. Вскоре такая же участь постигла и буформин.

Применение метформина значительно реже сопровождалось развитием лактацидоза, и метформин продолжал оставаться на фармацевтическом рынке. Однако большинство диабетологов охладели к нему, поскольку важные различия между фенформином и метформином тогда еще не были известны.

С конца 1980-х гг. интерес к метформину возрос. Применение метформина стимулировалось растущим интересом к синдрому инсулинорезистентности, как к одному из основных компонентов патогенеза развития СД 2 типа. В то время именно метформин олицетворял собой препарат, наиболее эффективно воздействующий

на инсулинорезистентность. В середине 1990-х годов, особенно после опубликования результатов UKPDS, возникает настоящий бум этого препарата. В течение последующего периода (в среднем 11 лет) пациенты с избыточным весом, которым назначалось интенсивное лечение метформином, имели значительно более низкий уровень HbA1C по сравнению с остальными пациентами, получавшими стандартное лечение (7,4% против 8,0%; $p=0,001$), а также:

- на 32% ниже риск развития связанных с диабетом исходов;
- на 36% ниже риск смертности по любой причине;
- на 42% ниже смертность, связанная с диабетом;
- на 39% ниже риск развития инфаркта миокарда;
- на 41% ниже риск развития инсульта;
- на 30% ниже риск развития всех макроангиопатий (инфаркт миокарда, внезапная смерть, стенокардия, инсульт и периферические сосудистые заболевания);

Наиболее важно, что в группе метформина по сравнению с группой, получавшей интенсивную терапию инсулином или производными сульфонилмочевины, отмечалось:

- более выраженное снижение риска развития любых связанных с диабетом исходов;
- более выраженное снижение смертности от любых причин.

В целом основные клинические результаты можно сформулировать следующим образом: метформин является сейчас единственным препаратом, обеспечивающим значительное снижение риска развития макроангиопатий у пациентов сахарным диабетом 2 типа при использовании в качестве монотерапии; риск развития микро-ангиопатий снижается одинаково у пациентов сахарным диабетом 2 типа, леченных метформином, производными сульфонилмочевины или инсулином [8]. Однако **кардиопротективный** эффект при использовании метформина достигается не только у больных с нарушениями углеводного обмена (плейотропные эффекты метформина).

Механизмы эффектов метформина.

Метформин – прекрасный антигипергликемический препарат. Однако, метформин не влияет на концентрацию глюкозы в крови здорового человека. Более того, при остром (внутривенном) введении метформин не снижает уровень гликемии и у больных СД 2 типа. Клиническое действие метформина осуществляется только в присутствии определенной концентрации инсулина в плазме, причем этот инсулин может быть как эндогенным (собственная секреция), так и экзогенным (инсулинотерапия). В условиях абсолютной инсулиновой недостаточности антигипергликемического эффекта метформина нет.

Добавление метформина повышает связываемость инсулина с инсулиновыми рецепторами тканей, изменяя их конфигурацию, а также стимулирует рецепторные и пострецепторные пути передачи инсулинового сигнала внутри клетки. Метформин усиливает тирозинкиназную активность, восстанавливая фосфорилирование внутриклеточной β -субъединицы инсулинового рецептора, вследствие чего восстанавливается скорость синтеза фосфотидилинозитол-3 киназы, ответственной за транслокацию собственных транспортеров глюкозы на плазматическую мембрану. Последние, захватывая глюкозу, вводят ее внутрь клетки, где она подвергается дальнейшим превращениям. Этот механизм обеспечивает процесс поступления глюкозы в клетку и в значительной степени зависит от аффинитета связи «инсулин-рецептор». Данное взаимодействие усиливается за счет увеличения на рецепторе количества мест связывания с низким аффинитетом, является обратимым, не требует синтеза нового рецептора и прямо зависит от концентрации инсулина в крови [10-12].

В исследовании *in vitro* метформин оказывает дозозависимый эффект, увеличивая в среднем на 43% инсулиностимулированный транспорт глюкозы в адипоциты, мышечные клетки. При этом происходит увеличение мобилизации GLUT-4 из интрацеллюлярных депо на плазматические мембраны. В результате действие инсулина усиливается и поступление глюкозы в печеночные, мышечные и жировые клетки резко повышается. Очевидное улучшение усвоения глюкозы периферическими тканями на фоне метформина не сопровождается усилением окисления глюкозы.

Метформин приводит к увеличению неокислительного метаболизма глюкозы. Последний заключается в образовании гликогена, превращении глюкозы в лактат и включении глюкозы в триглицериды [13-15]. Применение метформина способствует значительному снижению гликемии натощак.

Данный эффект обусловлен повышением чувствительности печеночных клеток к инсулину под воздействием метформина, угнетением в печени процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, а также увеличением синтеза гликогена. При концентрациях инсулина, которые не оказывают никакого тормозящего эффекта на глюконеогенез, метформин на 30% снижает продукцию глюкозы из аланина, пирувата, лактата, глютамина и глицерола. Это происходит прежде всего вследствие торможения поступления перечисленных субстратов глюконеогенеза в гепатоциты.

Механизм подавления глюконеогенеза заключается, по-видимому, в том, что метформин блокирует дыхательную цепь переноса электронов в митохондриях и соответственно АТФ-синтез,

что приводит к уменьшению отношения АТФ/АДФ и блокируются основные ферменты глюконеогенеза: пируваткарбоксилаза, фруктозо-1,6-бифосфатаза и глюкозо-6-фосфатаза.

Антигипергликемический эффект метформина во многом связан с особенностями его накопления и действия в кишечнике, которое существенно отличается от таковых в печени, мышечной и жировой ткани. Активность метформина в кишечнике не зависит от концентрации инсулина в крови. При этом ткань кишечника аккумулирует как при парентеральном, так и при энтеральной введении препарата намного более высокие концентрации метформина, чем печень, почки или слюнные железы. В двух последних органах обнаруживается концентрация примерно в два раза выше, чем в плазме, а в тканях кишки – почти в тысячу раз. В кишечнике метформин способствует замедлению всасывания глюкозы (примерно на 12%) и повышает скорость ее метаболизма в кишечнике. В то же время оказалось, что метформин значительно повышает утилизацию глюкозы кишечником (на 69%, что в 1,7 раза превышает активность данного процесса в мышцах в состоянии покоя). Наибольшую активность метформин проявляет в слизистой оболочке тонкого кишечника. В тканях кишечника глюкоза очень быстро подвергается анаэробному гликолизу, приводя к увеличению выработки в первую очередь лактата. Однако образующийся лактат не оказывает системного воздействия, а экскретируется печенью, где сразу же включается в глюконеогенез. Таким образом, это второй механизм предотвращения опасной гликемии при сохранении возможности предотвращения истощения углеводных ресурсов печени и, следовательно, риска развития стрессовых гипогликемических состояний.

Увеличение поглощения глюкозы печеночной и мышечной тканями сопровождается накоплением в них гликогена и, по некоторым данным, изменением количества и размеров митохондрий. При этом в работе митохондрий отсутствуют выраженные признаки нарушения окислительного фосфорилирования. Интересно, что подобного рода метаболические проявления повышенного использования глюкозы и накопления гликогена характерны для кардиомиоцитов, сохраняющих способность за счет указанных специфических метаболических изменений пережить длительно существующую ишемию миокарда. Подобное состояние кардиомиоцита носит название «гибернации» [16]. В «гибернированном» миокарде отмечена активизация генных программ, не свойственных обычной клетке. Это гены и белки, вовлеченные в анти-апоптоз (IAP), клеточный рост (VEGF; H11 киназа), циторотекцию (HS70; HIF-1 альфа), воспаление (TNF α ; iNOS) [17, 18].

По мнению ряда исследователей фенотип «гибернированного» кардиомиоцита – это не частное проявление ИБС, а унифицированный вариант экстремальной адаптации кардиального фенотипа к стрессу различного происхождения. Метформин способствует развитию особого типа обмена глюкозы в миокарде, способно стимулировать и возникновение фенотипа «выживания» кардиомиоцита. Как следствие: более выраженное снижение общей смертности и частоты развития инфаркта миокарда в сравнении с другими сахароснижающими средствами.

Плеотропные эффекты метформина.

Из других, так называемых плеiotропных эффектов метформина, обращает внимание его способность блокировать липолиз в жировой ткани, снижая при этом количество циркулирующих в крови свободных жирных кислот и триглицеридов, что снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. С метаболической точки зрения блокада гипергликемии, липолиза и снижение уровня циркулирующих свободных жирных кислот – это характерные проявления симпатолитического эффекта: метформин – это функциональный симпатолитик, особенно если учесть, что при его применении отмечается снижение артериального давления и снижение норадреналина плазмы крови [19].

Кроме того, метформин снижает уровень главного циркулирующего ингибитора активатора тканевого плазминогена и урокиназы (ИАП-1), под воздействием которых плазминоген переходит в плазмин и растворяет фиксированный фибрин, активируя фибринолиз.

Под воздействием метформина снижение уровня ИАП-1 происходит независимо от дозы последнего как у больных СД 2 типа, так и у лиц без нарушения углеводного обмена, но с явлениями инсулинорезистентности. Это еще один «симпатолитический» эффект метформина. Тем не менее, было бы неоправданным упрощением представлять метформин только в качестве только «метаболического симпатолитика». Сейчас уже хорошо известно, что по глубине и многогранности воздействия на организм человека аналог метформину найти не очень просто.

Около 10 лет назад появились работы по использованию метформина при синдроме поликистозных яичников. Применение метформина усиливает овуляторный процесс в яичниках, нормализует менструальный цикл и реально снижает уровень сывороточных андрогенов. Было доказано прямое, инсулин-независимое влияние метформина на стероидогенез в яичниках, подавление базального и FSH-стимулируемой продукции прогестерона и эстрадиола [20].

Появились работы о способностях метформина снижать уровень тиреотропного гормона у больных с гипотиреозом, не влияя при этом на уровень свободного Т4 в крови [21]. Учитывая, что до 11% больных СД 2 типа страдают субклиническим гипотиреозом данное свойство метформина может быть существенным фактором, определяющим их сердечно-сосудистый статус.

Объяснение многогранных способностей метформина было предложено в 2001 году группой исследователей (Zhou с соавторами), доказавших, что основная мишень метформина – АМФ-активируемая протеинкиназа (АМРК) [22]. АМРК является одним из важнейших членов большой серин/треонин киназной семьи, называемой АМРК/SNF1 семейство [23]. Семейство широко распространено в животном и растительном мире и представляет собой гетеротримерный энзим, состоящий из каталитической α -субъединицы и регуляторных β - и γ -субъединиц. АМРК находится во всех тканях млекопитающих, представляя различную смесь изоформ в самых разных тканях со специфическими функциями. В ряде случаев активация АМРК может приводить к нежелательным результатам, например, угнетению секреции инсулина, снижению кардиальной деятельности в период постишемической реперфузии, преждевременному возбуждению желудочков сердца, нарушению клеточной дифференциации. Тем не менее центральная роль АМРК в регуляции углеводного и липидного обменов убедительно доказана [22].

Постоянно подчеркивается безопасность метформина, хотя его естественный прародитель *G.officinalis* относится к Классу А ядовитых сорняков в США и входит в список ядовитых [24].

Роль инсулиноподобных факторов при старении.

Влияния метформина на старение связано, видимо, с влиянием на инсулиноподобные факторы роста и гормоны роста (ГР) и имитацию метформином эффектов голодания (см. обзор В.Н. Анисимова [38]).

С другой стороны, старение эпифиза и гипоталамуса затрагивает также такой важный регуляторный механизм, как контроль потребления пищи, то есть центры аппетита и насыщения [25, 27].

Известно, что с возрастом ночной пик секреции ГР снижается как у человека, так и у грызунов, сопровождаясь снижением концентрации IGF-1 в плазме крови. С возрастом также снижается способность ГР индуцировать экспрессию гена IGF-1. У мышей с возрастом уровень IGF-1 уменьшается. У столетних людей в сыворотке крови он также очень низкий [28]. Один из механизмов, с помощью которых IGF-1 может увеличивать ПЖ, состоит в его роли как митогена.

IGF-1 также стимулирует утилизацию глюкозы и активность глутамата в мозге старых крыс в областях мозга, связанных с обучением и памятью [29]. Низкий уровень IGF-1 увеличивает общую уязвимость, мышечную слабость и хрупкость костей.

На нематодах *C. elegans* установлено, что группа генов, имеющих отношение к контролю продолжительности жизни (ПЖ) (*age-1*, *daf-2*, *daf-23*, *spe-26*, *clk-1*), является частью общего генетического пути и контролируется геном *age-1*, который является гомологом рецептора инсулина активация его увеличивает ПЖ нематод вдвое.

У дрозофил система передачи сигнала от инсулина и IGF-1 регулирует размеры тела и, так же, как у нематод, ПЖ [30].

Гомозиготные мыши с «выключенным» геном рецептора гормона роста (*GHR*^{-/-}) живут значительно дольше, чем гетерозиготные (*GHR*^{+/-}) животные или мыши дикого типа (*GHR*^{+/+}) [31]. Карликовые мыши Эймса, несущие точечные мутации в гене *Prophet pit-1* (гипофизарно-специфичный транскрипционный фактор 1), живут на 50–64% дольше (самцы и самки соответственно), чем «дикий» тип [32]. Эта модель – один из первых примеров способности единичного гена значительно продлевать жизнь у млекопитающих. У этих мышей снижены уровни пролактина, тиреоид-стимулирующего гормона, ГР, IGF-1 и инсулина в крови, повышена чувствительность к инсулину и снижены температура тела и иммунитет.

Карликовые мыши Снелл (*Snell*) с мутацией в гене *Pit-1* также живут намного дольше, чем нормальные мыши, что связывают с дефицитом у них продукции ГР [33].

У самок гетерозиготных мышей *Igf1r*^{+/-} с частично нокаутированным геном рецептора IGF-1 увеличена СПЖ (на 33%), а основной обмен, температура тела, потребление корма, физическая активность и фертильность не отличаются от нормы.

У мышей *FIRKO* с избирательно нокаутированным в жировой ткани рецептором инсулина снижалось содержание жира в теле и на 18% увеличивалась средняя и максимальная ПЖ [35]. Имеется очевидный параллелизм в фенотипических характеристиках мышей *FIRKO* и столетних людей [36].

У мышей с нокаутированным геном рецептора инсулина *Irs2*^{+/-} средняя ПЖ была на 17% больше, чем в контроле, увеличивалась и максимальная ПЖ [37], даже если это касалось только головного мозга. То есть, видимо, у млекопитающих головной мозг (прежде всего, гипоталамус) является местом, где уменьшение сигналов системы IGF-1/инсулин реализует свое влияние на ПЖ. В целом, возрастное снижение уровня IGF-1 в плазме крови может быть важным фактором в снижении пролиферативной активности тканей.

Важным эффектом влияния ГР и инсулина на ПЖ является контроль обмена глюкозы и развитие с возрастом симптомов сахарного диабета. Антидиабетические бигуаниды (фенформин, буформин, метформин), наряду с гипогликемическим действием, обладают способностью улучшать утилизацию глюкозы в тканях, снижать использование организмом жирных кислот в качестве энергетического субстрата, снижать концентрацию в крови холестерина, триглицеридов и инсулина, а также биосинтез холестерина и, кроме того, уменьшать массу тела. Эти свойства антидиабетических бигуанидов, а также способность устранять явления метаболической иммунодепрессии послужили основанием для их использования в качестве геропротекторов и в онкологической клинике для нормализации некоторых нарушений обмена и иммунитета у больных.

Под влиянием буформина на 10% увеличивалась средняя ПЖ крыс и в 1,5 раза снизилась кумулятивная частота развития спонтанных опухолей, почти в 2 раза уменьшилась множественность развития спонтанных новообразований. Фенформин не увеличивал средней ПЖ крыс, но на 3 месяца увеличил МПЖ, при этом в 1,3 раза снизилась по сравнению с контролем частота спонтанных опухолей.

Средняя продолжительность жизни мышей, у которых в течение всей жизни не развились опухоли, увеличивалась на 20% в младшей и средней группах, но в старшей сократилась на 13%. Во всех возрастных группах применение метформина снижало у мышей температуру тела и замедляло возрастное выключение эстрального цикла.

На различных моделях спонтанного, химического и радиационного канцерогенеза установлено, что фенформин, буформин тормозят развитие опухолей различного гистогенеза и локализации. Среди них аденокарциномы молочной железы, поджелудочной железы, эндометрия, толстой и тонкой кишки, аденомы и карциномы легких, саркомы мягких тканей, плоскоклеточные карциномы шейки матки, лейкозы и лимфомы. Этот эффект проявлялся в снижении частоты опухолей и увеличении латентного периода их развития.

Использование метформина угнетало экспрессию Cyclin D1 и E2F1, фосфорилирование mTOR, MAPK и AKT, что позволяет предполагать его угнетающее влияние на сигналы рецепторов семейства тирозинкиназ. В низких концентрациях метформин подавлял фосфорилирование erbB-2, тормозил как экспрессию белков erbB-2, так и AKT, IRS-1, IRS-2, mTOR и IGF-1R. Полученные данные свидетельствуют о том, что антиканцерогенный механизм метформина включает воздействие на циклин D1 и подавление экспрессии erbB-2 и позволяют рассматривать метформин как перспективный препарат для лечения рака молочной железы.

Благоприятное профилактическое влияние метформина на возникновение опухолей, частота которых повышается с возрастом, придает этому препарату особое значение в геронтологии [38].

Метформин способен оказывать профилактическое действие при раке легких, предотвращая повреждение ДНК и усиливая репарацию хроматина [39, 40].

Белок p53 необходим для ингибирования роста, старения и апоптоза в клетках рака молочной железы метформином [41].

Эффекты метформина намного более широкие, чем контроль сахарного диабета [42, 43].

Метформин становится признанным фармакологическим средством в геронтологии, за которым признают повышение продолжительности жизни и улучшение качества жизни – «здоровая старость» [44-46].

Метформин сейчас является вероятным кандидатом на увеличение продолжительности жизни, лечение и профилактику ущерба сидячего образа жизни, инсулинорезистентности и ожирения [47].

Использование метформина улучшает когнитивную функцию у пожилых больных, предупреждая наступление деменции [48].

За метформином прочно утвердилось представление как о средстве, имитирующем калорий-ограниченную диету, которая остается наиболее признанным в геронтологии средством продления жизни [49-51].

Метформин способен понижать окислительный стресс и восстанавливать скорость потребления кислорода. Этот эффект проявляется, в частности, за счет активации на 3'5'-АМФ-активируемой протеинкиназы [52].

Безопасность применения метформина.

Крупное исследование по типу случай-контроль, проведенное в Anderson Cancer Center, показало, что метформин может защитить от рака предстательной железы. Кроме того, риск рака поджелудочной железы у испытуемых, принимавших метформин, оказался на 62 % ниже, чем у не принимавших его, а у испытуемых, которые получали инсулин или препараты сульфонилмочевины, обнаружено повышение в 5 раз и 2,5 раза риска развития рака поджелудочной железы, соответственно, по сравнению с участниками, которые ничего не получали [53]. Исследования, проведенные в университете Данди, показали снижение на 25-37 % случаев заболевания раком у диабетиков, принимавших метформин [54, 55].

В эксперименте в Национальном институте изучения проблем старения продолжительность жизни мышей, получавших метформин

в относительно низкой дозировке, выросла на 5 % по сравнению с обычной, при этом начало возрастных заболеваний было отсрочено. В то же время более высокие дозы оказались токсичными, и продолжительность жизни получавших их мышей была невысока.

Систематический обзор контролируемых клинических исследований в 2007 году показал, что метформин — единственный антидиабетический препарат, безвредный у людей с сердечной недостаточностью, и что он может уменьшить смертность по сравнению с другими антидиабетическими средствами [56, 57].

Наиболее распространённые побочные эффекты метформина — желудочно-кишечные расстройства, в том числе «металлический» привкус во рту, снижение аппетита, диарея, кишечные колики, тошнота, рвота и метеоризм; метформин чаще ассоциируется с желудочно-кишечными побочными эффектами, чем большинство других антидиабетических препаратов. Желудочно-кишечное расстройство может вызвать сильный дискомфорт для пациента; оно возникает чаще при первом назначении метформина или при увеличении дозы. Дискомфорт часто можно избежать, начиная с низкой дозы (1-1,7 г в сутки) и постепенно увеличивая дозу. Желудочно-кишечные расстройства после длительного, постоянного использования возникают реже.

Длительное применение метформина может приводить к повышению уровня гомоцистеина и нарушениям всасывания витамина В12.

Лактацидоз — наиболее тяжёлый побочный эффект при применении бигуанидов. При применении метформина встречается, однако, очень редко, и подавляющее большинство таких случаев связано с сопутствующими состояниями, такими как нарушения функции печени или почек. Поглощение лактата печенью уменьшается при применении метформина, потому что лактат является субстратом для печёночного глюконеогенеза — процесс, который ингибирует метформин. У здоровых лиц этот небольшой избыток удаляется с помощью других механизмов (в том числе поглощение почками, когда их функция не нарушена), и происходит незначительное повышение уровня лактата в крови. Однако при нарушенной функции почек удаление метформина и лактата снижается, что приводит к повышению их уровня в крови и в итоге вызывает лактацидоз за счёт накопления молочной кислоты. Наиболее частые причины повышенного образования молочной кислоты: алкоголизм (из-за истощения запасов НАД⁺), сердечная

недостаточность и заболевания дыхательных путей (из-за недостаточной оксигенации тканей); заболевания почек – наиболее частая причина нарушения экскреции молочной кислоты.

Также обнаружено, что метформин снижает уровень тиреотропного гормона у больных с гипотиреозом [58] а у мужчин снижает уровень тестостерона. Клиническое значение этих изменений до сих пор неизвестно. При аллергии на препарат возможна кожная сыпь. В единичных случаях развивается мегалобластная анемия [59].

В случаях возникновения побочных эффектов дозу следует уменьшить или отменить приём препарата.

Обзор сообщений в течение пяти лет об умышленных и случайных передозировках метформином показал, что случаи серьёзных побочных явлений были редки, хотя у пожилых пациентов риск был выше [60]. Зарегистрированы случаи выживаемости после преднамеренной передозировки до 63 г метформина [61].

Наиболее распространённые симптомы передозировки: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, тахикардия, сонливость и редко гипогликемия или гипергликемия. Главное потенциально опасное для жизни осложнение передозировки метформином – лактатацидоз. Пациенты с признаками лактатацидоза требуют немедленной госпитализации. Специфического антидота при передозировке метформином нет. Вначале при лактатацидозе возможно применение раствора бикарбоната натрия, хотя большие дозы не рекомендуются, поскольку это может увеличить внутриклеточный ацидоз. Ацидоз, который не реагирует на введение бикарбоната натрия, требует применения стандартного гемодиализа, что убирает и избыток метформина из плазмы.

Заключение

Имеющиеся данные позволяют рассматривать применение метформина в качестве перспективного средства для профилактики ассоциированной с возрастом патологии и влияния на некоторые важные механизмы естественного старения.

В клинических наблюдениях установлено, что применение метформина и других бигуанидов снижает более чем на треть общую смертность, смертность от инфарктов миокарда и от осложнений сахарного диабета [49], улучшает выживаемость онкологических больных и снижает риск рака молочной железы у больных сахарным диабетом 2-го типа. В опытах на лабораторных грызунах выявлен геропротекторный эффект антидиабетических препаратов, сопровождавшийся снижением частоты развития спонтанных опухолей и

повшением ПЖ. На различных моделях химического и радиационного канцерогенеза установлено, что бигуаниды тормозят развитие индуцированных опухолей, а также угнетают рост ряда трансплантируемых опухолей.

Сравнение эффектов, вызываемых ограничением калорийности диеты, генетическими модификациями и антидиабетическими препаратами, показывает, что последние имеют ряд очевидных преимуществ перед калорийно ограниченным питанием и могут рассматриваться как адекватные миметики последних [62].

Список литературы.

1. Mori A, Cohen BD, Lowenthal A. Guanidines – historical, biological, biochemical and clinical aspects of the naturally occurring guanidine compounds. London: Plenum Press, 1985.
2. Culpeper N. The English Physitian or an astrologophysical discourse on the vulgar herbs of this nation. London: Peter Cole, 1952.
3. Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background// Pract Diab Int, 2004. Vol.21. No.3. 115–117.
4. Beckman R. Biguanide (Experimen teller Teil). In Handbook of experimental pharmacology 29. Maske H (ed). Berlin: Springer Verlag, 1971. 439–596.
5. Frank E, Nothmann M, Wanger A. Uber synthetisch dargestellte Korper mit insulinartiger Wirkung auf den normaken und den diabetischen Organismus// Kli Wschr. 1926. Vol. 5. P. 2100–2107.
6. Garcia E. 1949 Flumamine. Untraced publication from the Philippines. Cited by Sterne J in an interview (April 4, 1996) for Merck–Lipha published in Glucophage, serving diabetology for 40 years. Pasik C (ed). Lyon: Groupe Lipha, 1997; 21, 29.
7. Sterne J. Du nouveau dans les antidiabetiques. La NN dimethylamine guanyl guanidine. (N.N.D.G.)// Maroc Med 1957. Vol. 36. P.1295–1296.
8. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non–insulin dependent diabetes followed for three years// BMJ. 1995. Vol.310. P.83–88.
9. Nathan D M., Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes// Diabetes Care 2009. Vol.32(1). P.193–203.
10. Galuska D., Nolte L. A., Zierath J. R., Wallberg–Henriksson H. Effect of metformin on insulin–stimulated glucose transport in isolated skeletal muscle

obtained from patients with NIDDM// *Diabetologia*. 1994. Vol.37(8). P.826–832.

11. Fischer Y, Thomas J, Rosen P, Kammermeier H. Action of metformin on glucose transport and glucose transporter GLUT1 and GLUT4 in heart muscle cells from healthy and diabetic rats// *Endocrinology*. 1995. Vol.136. P.412–420.

12. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups// *Diabetes Care* April. 1993. Vol.16. P.621–629.

13. Widen EI, Eriksson JG, Groop LC. Metformin normalizes nonoxidative glucose metabolism in insulin-resistant normoglycemic first-degree relatives of patients with NIDDM// *Diabetes* March. 1992. Vol.41. P.354–358.

14. Riccio A, Del Prato S, Vigili de Kreutzenberg S, et al. Glucose and lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes. Effect of metformin// *Diabetes Metab*. 1991. №1. P.180–184.

15. Johnson AB, Webster JM, Sum CF, et al. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type-II diabetic patients// *Metabolism*. 1993. Vol.42. P.1217–1222.

16. Borgers M, Thone F, Wouters L, Ausma J et al. Structural correlates of regional myocardial dysfunction in patients with critical coronary artery stenosis: chronic hibernation?// *Cardiovasc. Pathol*. 1993. №2. P.237–245.

17. Borgers M, Ausma J. Structural aspects of the chronic hibernating myocardium in man// *Basic Res Card*. 2005. vol.90. P.44–46.

18. Sack MM, Kelly DP. The energy substrate switch during development of heart failure: gene regulatory mechanisms// *Int J Mol Med*. 1998. №1. P.17–24.

19. Muntzel MS, Hamidou I, Barrett S. Metformin Attenuates Salt-Induced Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats// *Hypertension* 1999. Vol.33. P.1135–1140.

20. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome// *European Journal of Endocrinology*. 2010. Vol.162. P.193–212.

21. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosni B, Gandossi E, Valentini U, De Martino E, Cimino A, Chiovato L, Agabiti-Rosei E, Castellano M. TSH-Lowering Effect of Metformin in Type 2 Diabetic Patients. Differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients// *Diabetes Care*. 2009. Vol.32. P.1589–1590.

22. Zhou G, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action// *J.Clin Invest*. 2001. Vol.108. P.1167–1174.

23. Poisonous Plant Database. U.S. Department of Health and Human Services. Food & Drug Administration, Center for Food Safety & Applied Nutrition. Office of Plant and Dairy Foods and Beverages. <http://vm.cfsan.fda.gov/~djw/plantnam.html>.
24. Kemp BE, et al. Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase// Trends Biochem. Sci. 1999. Vol.24. P.22–25.
25. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В 2 т. – 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Наука, 2008. Т. 1. 481 с.
26. Sonntag W.E., Lynch C.D., Cefalu W.T., Ingram R.L., Bennett S.A., Thornton P.L., Khan A.S. Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals // J. Gerontol. Biol. Sci. 1999. Vol. 54A. P. B521–B538.
27. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D., Seeley R.J., Baskin D.G. Central nervous system control of food intake // Nature. 2000. Vol. 404. P. 661–671.
28. Barbieri M., Rizzo M.R., Manzella D., Grella R., Ragno E., Carbonella M., Abbatecola A.M., Paolisso G. Glucose regulation and oxidative stress in healthy centenarians // Exp. Gerontol. 2003. Vol. 38. P.137–143.
29. Lynch C.D., Lyons D., Khan A., Bennett S.A., Sonntag W.E. Insulin-like growth factor-1 selectively increases glucose utilization in brains of aged animals // Endocrinology. 2001. Vol. 142. P. 506–509.
30. Clancy D.J., Gems D., Harshman L.G., Oldham S., Stocker H., Hafen E., Leivers S.J., Partridge L. Extension of life-span by loss of CHICO, a Drosophila insulin receptor substrate protein // Science. 2001. Vol. 292. P. 104–106.
31. Coschigano K.T., Clemmons D., Bellush L.L., Kopchick J.J. Assessment of growth parameters and life span of GHR/BP gene-disrupted mice // Endocrinology. 2000. Vol. 141. P. 2608–2613.
32. Buzzai M., Jones R.G., Amaravadi R.K., Lum J.J., DeBerardinis R.J., Zhao F., Viollet B., Thompson C.B. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth // Cancer Res. 2007. Vol.67. P.6745–6752.
33. Flurkey K., Papaconstantinou J., Miller R.A., Harrison D.E. Life-span extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol.98. P.6736–6741.
34. Holzenberger M., Dupond J., Ducos B., Leneuve P., Gélöën A., Even P.C., Cervera P., Le Bouc Y. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice // Nature. 2003. Vol.421. P.182–187.
35. Bluher M., Kahn B.B., Kahn C.R. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue// Science. 2003. Vol.299. P.572–574.

36. Bartke A. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in mammalian aging // *Endocrinology*. 2005. Vol.146. P.3718–3723.
37. Taguchi A., Wartscow L.M., White M.F. Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis// *Science*. 2007. Vol.317. P.369.
38. Yokoyama N.N., Denmon A., Uchio E.M. et al. When Anti-Aging Studies Meet Cancer Chemoprevention: Can Anti-Aging Agent Kill Two Birds with One Blow?// *Curr Pharmacol Rep*. 2015. Vol. 1(6). P.420-433.
39. Chien S.W., Kuo D.Y., Liao J.M. et al. Growth Modulation of Diabetic Factors and Antidiabetic Drugs on Prostate Cancer Cell Lines// *Chin J Physiol*. 2016. Vol. 59(2). P.109-118.
40. Lee Y.S., Doonan B.B., Wu J.M., Hsieh T.C. Combined metformin and resveratrol confers protection against UVC-induced DNA damage in A549 lung cancer cells via modulation of cell cycle checkpoints and DNA repair// *Oncol Rep*. 2016. Vol. 35(6). P. 3735-3741
41. Li P., Zhao M., Parris A.B. et al. p53 is required for metformin-induced growth inhibition, senescence and apoptosis in breast cancer cells// *Biochem Biophys Res Commun*. 2015. Vol. 464(4). P. 1267-1274.
42. Brown S. Metformin has wider implications than diabetes// *Post Reprod Healt*. 2014. Vol. 20(3). P.89.
43. Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets// *Biochem J*. 2015. Vol. 471(3). P. 307-322.
44. Castillo-Quan J.I., Kinghorn K.J., Bjedov I. Genetics and pharmacology of longevity: the road to therapeutics for healthy aging// *Adv Genet*. 2015. Vol. 90. P. 1-101.
45. Lipska K.J., Krumholz H., Soones T., Lee S.J. Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes// *JAMA*. 2016. Vol. 315(10). P.1034-1045.
46. Novelle M.G., Ali A., Diéguez C., Bernier M., de Cabo R. Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research// *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016. Vol. 6(3).
47. Carmona J.J., Michan S. Biology of Healthy Aging and Longevity// *Rev Invest Clin*. 2016. Vol. 68(1). P.7-16.
48. Ng T.P., Feng L., Yap K.B. et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes//*J Alzheimers Dis*. 2014. Vol. 41(1). P.61-68.
49. Kalra S., Jacob J.J., Gupta Y. Newer antidiabetic drugs and calorie restriction mimicry// *Indian J Endocrinol Metab*. 2016. Vol. 20(1). P. 142-146.
50. Nikolai S., Pallauf K., Huebbe P., Rimbach G. Energy restriction and potential energy restriction mimetics// *Nutr Res Rev*. 2015. Vol. 28(2). P. 100-120.

51. Roth G.S., Ingram D.K. Manipulation of health span and function by dietary caloric restriction mimetics// *Ann N Y Acad Sci.* 2016. Vol.1363(1). P.5-10.
52. Williams E.D., Rogers S.C., Zhang X. et al. Elevated oxygen consumption rate in response to acute low-glucose stress: Metformin restores rate to normal level// *Exp Gerontol.* 2015. Vol. 70/ P. 157-162.
53. Li D, Yeung S.C., Hassan M.M., Konopleva M., Abbruzzese J.L. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer// *Gastroenterology*, 2009. Vol. 137(2). P. 482–488.
54. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M. et al. Metformin and reduced risk of cancer of 25–37% in diabetic patients// *BMJ*, 2005. Vol. 330. P. 1304–1305.
55. Libby G., Donnelly L.A., Donnan P.T. et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes// *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. P. 1620–1625.
56. Eurich D.T., McAlister F.A., Blackburn D.F., et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review// *BMJ.* 2007. Vol. 335. P. 7618.
57. Khurana R., Malik I.S. Metformin: safety in cardiac patients// *Heart/* 2010. Vol. 96(2). P. 99–102.
58. Vigersky R.A., Filmore-Nassar A., Glass A.R. Thyrotropin suppression by metformin// *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. Vol. 91(1). P. 225–227.
59. Spiller H.A., Qrani D.A. Toxic effects from metformin exposure// *Ann Pharmacother.* 2004. Vol. 38(5). P. 776–780
60. Forrester M.B. Adult metformin ingestions reported to Texas poison control centers, 2000-2006// *Hum Exp Toxicol.* 2008. Vol. 27(7). P. 575–583.
61. Suchard J.R., Grotsky T.A. Fatal metformin overdose presenting with progressive hyperglycemia// *West J Emerg Med.* 2008. Vol. 9(3). P.160–164.
62. Анисимов В.Н. Антидиабетический бигуанид метформин как геропротектор и антиканцероген // *Ожирение и метаболизм.* 2011. Т.8. №.3. С.18-24.

ВОЗМОЖНЫЕ НЕЙРО- и ПСИХО- ГЕРОПРОТЕКТОРЫ

Крутько В.Н., Новоселов В.М., Чернилевский В.Е.

Психическая активность является наиболее важной для человека. Нейро- и психо- геропротекторы являются важнейшим направлением в геронтологии. Спектр изменений нейро- и психических функций с возрастом велик, но все они сводятся к небольшому числу первичных механизмов старения: стохастическая гибель нервных клеток; «загрязнение» нервных клеток липофусцином; реакция на (атеро)склеротические процессы в мозге; истощение программ развития в гипоталамусе; при этом стохастическая гибель нервных клеток является основным механизмом, так как нервные клетки практически не восстанавливаются и замены погибшим не происходит. Результатом возрастных изменений в мозге является гипо- и дисфункция нейро- и психических функций, что проявляется как неврастенические, психастенические состояния, дезадаптация, снижение психической работоспособности, окончание и нарушение программ роста и развития, которые регулируются гипоталамусом. Воздействия на возрастные изменения возможны методами: нейротрансплантации, «очистки» нервных клеток от липофусцина, электро- и фармако- стимуляции нервных функций, заместительной гормональной терапии, общими биостимулирующими и сосудистыми средствами. Отдельной возможностью является использование гипноза и (ауто)психотерапии для функциональной активации нейро- и психо- функций.

Введение

Психика является определяющей для человека, поэтому возрастные изменения психики представляются важнейшими в самом процессе старения и воздействия на них являются также наиболее интересным направлением геропротекции.

Возрастные изменения в нервной системе связаны с физиологическими и патологическими процессами, на которые и должны воздействовать различные геропротекторы. Возможна также замещающая терапия и активация нейро-психических функций человека различными способами.

Возрастные изменения нервной системы

Для старческого периода типично ослабление активности коры полушарий, что снижает четкость реакций на раздражители, и преимущественно стереотипное поведение.

Особенно трудно вырабатываются разные виды тормозных рефлексов. По И.П.Павлову в старости страдает раньше и больше

корковое внутреннее торможение. Типично также ослабление подвижности нервных процессов, развитие инертности, как процессов возбуждения, так и торможения. При этом сохраняется на высоком уровне смысловое понимание, что указывает на превалирование с возрастом второй сигнальной системы.

Считают, что причиной снижения активности коры является ослабление влияния на нее нижележащих нервных структур, прежде всего ретикулярной формации. ЭЭГ к старости характеризуется уменьшением частот доминирующих ритмов (снижение частоты альфа-ритма) и их амплитуды. Наибольшие изменения отмечаются для передних отделов мозга и правой височно-теменной области.

С возрастом снижается эффективность выполнения задач, связанных с гибкостью, интегративностью мышления, творческим подходом, с использованием зрительного анализатора и двигательных реакций, требующих большой скорости выполнения (рисунок 1). В то же время, сохраняется качество выполнения задач, связанных с опытом и анализом. Стабилен вербальный интеллект. В более поздний возраст снижается уже общая психическая активность.

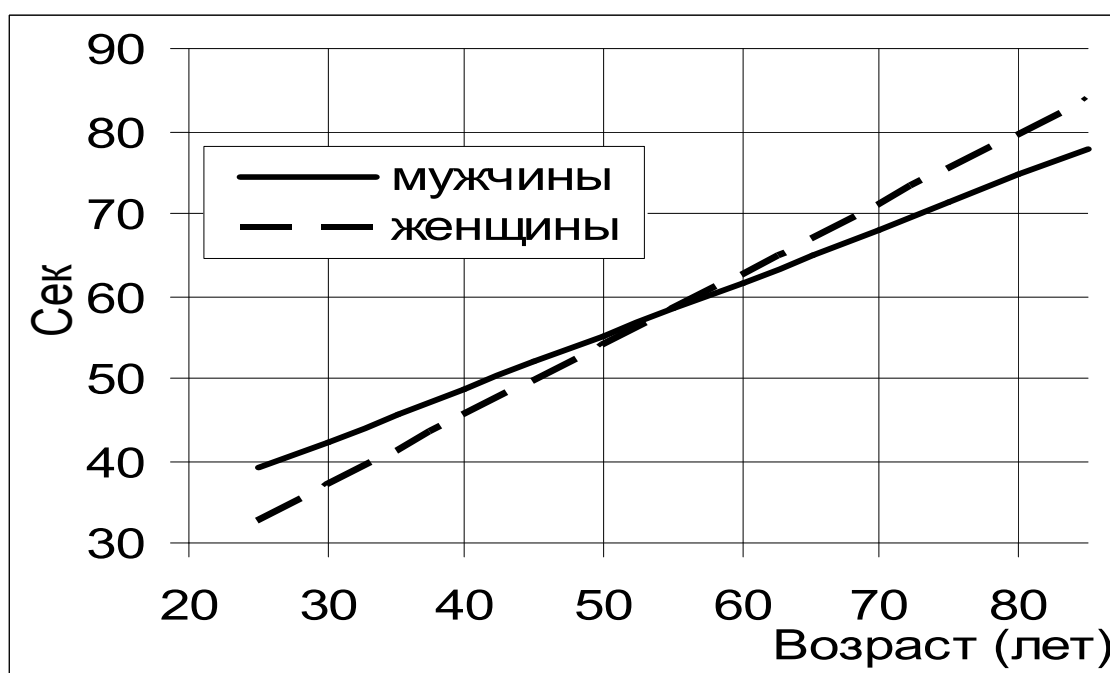


Рисунок 1. Возрастные изменения внимания (тест Шульте)

Личностные качества в старости характеризуются повышенной аффективностью, консерватизмом, немотивированной обидчивостью, эгоцентричностью, ипохондрией, властью воспоминаний, сдвигу к интравертности, что является основой дезадаптации, особенно социальной.

Физиологические изменения мозга характеризуются снижением и замедлением кровотока, уменьшением потребления кислорода, особенно в лобных и височных областях, снижением утилизации глюкозы мозгом. Наибольшее значение имеет уменьшение числа нервных клеток, особенно если это касается регуляторных нервных центров, и изменение их метаболической и электрической активности; типично также накопление липофусцина и признаки дистрофии и деструкции клеток. В нервных клетках увеличивается количество амилоидных телец, аргирофильных зерен, нейромеланина и липофусцина.

Работоспособность нервных клеток падает, процессы восстановления отстают, увеличивается реполяризация нейронов после волны возбуждения, удлиняется потенциал действия и снижается лабильность, отмечается развитие гиперполяризации нейронной мембраны.

Исследования обмена нейромедиаторов показывают малую изменчивость общего обмена катехоламинов, серотонина, ацетилхолина и др. Более разноречивы данные по их изменению в различных нервных центрах. То же касается исследований числа рецепторов к нейро-медиаторам. Наиболее интересно, видимо, постоянное снижение с возрастом (у человека с 30 лет) ДОФА мозга, с чем связывают эффективность у пожилых ингибиторов МАО типа В (депренил), оказывающего выраженный омолаживающий эффект за счет влияния повышения ДОФА мозга. Дофаминовые механизмы участвуют также в регуляции иммунитета (стимуляция), составляя с серотониновыми механизмами (ингибирование) противоположный баланс регуляции иммунитета и, видимо, определяя возрастной иммунодефицит.

В целом можно указать на выраженные изменения электрических порогов для ряда вегетативных функций и внутрицентральных отношений, что отражает формирование новых регуляторных целостных взаимосвязей, анализ которых следует проводить параллельно с исследованием изменения соответствующих регулируемых функций.

У мышей изменения мозга проявляются заторможенностью, снижением поискового рефлекса, движением по кругу, преобладанием в лабиринте одного из направлений (правое-левое).

Спинной мозг с возрастом теряет мотонейроны параллельно с выраженным снижением интенсивности кровотока через него. В клетках отмечается накопление липофусцина, падает активность холин-ацетилтрансферазы, ацетилхолинэстеразы и АТФ для Na и K ионов, изменяется электрическая активность нейронов и нервно-рефлекторные взаимоотношения, растет постсинаптическое торможение. Снижение сухожильных рефлексов нарастает год от года, вплоть до

полного их отсутствия в старческих возрастах. Возрастной остеохондроз приводит к сдавлениям нервных корешков и нарушениям поступления информации от внутренних органов – нейродистрофии.

Вегетативная нервная система. Изменение вегетативной нервной системы отражает как нарушения, так и компенсаторные реакции, направленные на восстановление гармоничности метаболического обеспечения организма в каждом возрастном периоде.

Морфологически отмечают снижение числа нервных элементов в тканях и их деструктивные изменения. В ганглиях одни нервные клетки сморщиваются и деградируют, другие функционально гипертрофируются.

При оценке вегетативных реакций обычно отмечают рост их латентного и восстановительного периодов при снижении диапазона реакций. Ослабляются эфферентные и нервно-трофические нервные влияния на ткани, взамен растет чувствительность к гуморальным механизмам регуляции. Отмечаемая недостаточность синтеза ацетилхолина в старости проявляется обычно в условиях стимуляции деятельности ацетилхолиновых систем, причем изменения эти неравномерны для разных органов и тканей. Лимитирование синтеза норадреналина в старости связывают со снижением гидроксилирования дофамина. Снижение уровня норадреналина крови (до 6 раз) сопровождается некоторым увеличением уровня адреналина, что изменяет характер метаболического и психического ответа на стрессорные реакции. Снижается интенсивность обратного захвата норадреналина в синапсах и удлиняется взаимодействие его с рецепторами.

Гипоталамо-гипофизарная регуляция с возрастом

Гипоталамус имеет ключевую роль в регуляции вегетативных функций организма. Изменения его различных отделов в процессе старения разнонаправленны и достаточно выражены. Именно изменения в его регуляторных центрах определяют включение и выключение долговременных программ полового созревания, роста, инволюции тимуса и, видимо, других изменений. Влияния гипоталамуса осуществляются через гипофиз, причем рано инволюирующий эпифиз оказывает тормозящее действие на многие из этих программ. Возможны влияния на гипоталамус более высоких отделов мозга (например, случаи быстрого постарения, индуцированные психической травмой), однако, в большинстве случаев функции гипоталамуса в целом и многих его ядер достаточно автономны.

Показано выраженное снижение числа клеток в некоторых из ядер гипоталамуса при сохранении их в других областях и значительные изменения их функций и рецепторного аппарата.

Типичными проявлениями старения для нейроцитов гипоталамуса являются также отложения липофусцина и другие функционально-метаболические изменения, характерные для всех клеток организма в старости, и, в особенности, для нервных клеток.

Общие изменения в гипоталамусе при старении обычно характеризуют как снижение базального уровня секреции нейро-медиаторов и ослабление реакции на рефлекторные влияния при относительном усилении реакции на гуморальные раздражители.

СТГ. Содержание соматотропин-реализующего фактора (а также, видимо, и соматостатина) в гипоталамусе снижается в старости, содержание СТГ в крови также снижается, нарушается его суточный биоритм – исчезает ночной пик, снижается также концентрация фактора роста – IGF-1.

АКТГ. Снижение адаптивных реакций старых животных во многом связано со снижением кортикотропин-высвобождающей активности гипоталамуса. Базальный уровень АКТГ в крови не меняется.

ТТГ. После половой зрелости интенсивность синтеза ТТГ выраженно нарастает и сохраняется длительно на постоянном уровне, достоверно снижаясь только в старости; содержание ТТГ в аденогипофизе снижается, видимо, по принципу обратной отрицательной связи. С возрастом усиливается дейодирующая способность гипофизарной ткани.

ГОНАДОТРОПИНЫ. Большинство исследователей отмечают нарастание содержания гонадотропинов в гипофизе старых животных и человека при неясности относительно чувствительности систем отрицательной обратной связи регуляторных центров.

Резкое повышение уровня ФСГ с исчезновением ритмов отмечается для менопаузы у женщин. Менопауза затрагивает также систему кальциевого обмена и нервно-психический статус, кроме того, после менопаузы смертность женщин возрастает и догоняет смертность мужчин.

Фактор, угнетающий основной обмен, описан некоторыми авторами, сообщается о его выраженном повышении в старости.

ЭПИФИЗ ответственен за циркадные ритмы, рост, половую и иммунную функцию, осуществляя регуляторную и сдерживающую роль.

При эпифизэктомии ускоряется рост и половое созревание, задерживается инволюция тимуса.

Терапия мелатонином в пожилом возрасте достаточно известна и связана со снижением его уровня в старости.

Основные возрастные механизмы изменения нейро- и психо- функций.

Хотя весь спектр изменений нейро- и психических функций с возрастом велик, все они сводятся к небольшому числу первичных механизмов старения. Это:

- стохастическая гибель нервных клеток;
- «загрязнение» нервных клеток липофусцином;
- реакция на (атеро)склеротические процессы в мозге;
- истощение программ развития в гипоталамусе.

Стохастическая гибель нервных клеток является основным механизмом, так как нервные клетки практически не восстанавливаются и замены погибшим не происходит.

«Загрязнение» нервных клеток липофусцином с возрастом может составлять до 80% объема клетки, что, безусловно, неблагоприятно отражается на их функции.

Вторичная реакция на (атеро)склеротические изменения в мозге ведет к ишемии и снижению функций нервных клеток мозга.

В конечном счете, эти изменения проявляются в общем виде как гипо- и дисфункция мозга, что проявляется как возрастные неврастенические и психастенические состояния, дезадаптация, нарушения психической работоспособности и снижение выделения тропных факторов для гормонов, что ведет к климаксу, снижению СТГ, мелатонина и нарушению их циркадных ритмов (снижение ночных пиков гормона роста и мелатонина).

В соответствии с общими и частными механизмами старения мозга, можно выделить и основные направления влияния геропротекторов на его функции.

Основная схема эффектов нейро- и психо- геропротекторов

В соответствии с вышесказанным, основные направления действия нейро- и психо- геропротекторов это: заместительные влияния для погибших нервных клеток путем нейротрансплантации; очистка клеток от липофусцина; улучшение питания нервных клеток сосудистыми средствами и метаболизма ноотропными препаратами; восстановление программ развития введением гормональных средств; прямая активация нейро-эмоцио-психических функций препаратами, аппаратными средствами, гипно- и (ауто)пси-хотерапия.

Нейротрансплантация

Пересадки нервной ткани в мозг предложены и осуществляются давно, обычно в связи с травмами и паркинсонизмом. В возрастном аспекте это изучалось в связи с исследованием центральных механизмов развития климакса японскими учеными: показано, что

пересадка регуляторных центров гипоталамуса от эмбрионов стареющим крысам отменяет у них развитие климакса.

Известны и прямые ингибирующие влияния мозга в ходе возрастных изменений. Так, гипофизэктомия отменяет возрастную инволюцию тимуса у крыс. С другой стороны, множественные пересадки тимуса стырам животным восстанавливают возрастную иммунодепрессию. В то же время, пересадки эмбрионального гипоталамуса восстанавливают иммунитет и благоприятно влияют на общий вид и поведение старых мышей. Возможны также пересадки и подсадки (в т.ч. под кожу) гипофиза с реактивацией функций, связанных с возрастом.

Средства, снижающие липофусцин клетки – Центрофеноксин

Известна возможность «очистить» нервные клетки от возрастного накопления липофусцина, что сопровождается активацией их функций и улучшением нервной и психической активности, например, при введении центрофеноксина (ЦФ).

Действующее вещество ЦФ – меклофеноксат (Meclofenoxate), который представляет собой 9-(3-диметил-аминоэтилового эфира пара-хлорфеноксиуксусной кислоты гидрохлорид.

В организме ЦФ расщепляется, образуя пара-хлорфеноксиуксусную кислоту и диметиламиноэтанол (последний является ингибитором свободных радикалов). ЦФ стимулирует интегративную деятельность мозга, улучшает энергетические процессы, стимулирует мнестические функции, оказывает противогипоксическое и умеренное психостимулирующее действие.

Центрофеноксин (ЦФ) выбран как геропротектор, так как он быстро убирает липофусцин из нервных клеток. Также обладает выраженным эффектом против ряда синдромов старения, типичных для мозговых явлений. Применяется препарат давно, он практически не токсичен. Может использоваться, видимо, как психостимулятор в старости. Признаки хронического утомления у людей, проявляющиеся в ухудшении умственной деятельности или в депрессии, довольно быстро снижались мефексамидом или центрофеноксином (ацефеном), причем не было отмечено признаков психомоторного возбуждения;

Ноотропные средства

Ноотропные средства известны также как психоэнергизаторы. Опыт их применения показал достаточно высокую эффективность при инволюционных психозах, в репаративный период после затяжных инфекций и болезней на почве гормональной недос-

таточности, при ускорении репаративных процессов после ишемии или травмы мозга, а также при лечении детей с отклонениями умственного развития.

В дальнейшем было установлено, что психознергизаторы могут представить существенный интерес для практической медицины, в том числе спортивной, как средства повышения физической работоспособности и поддержания умственной деятельности на фоне хронического утомления при различных астенических состояниях.

Ацефен (меклофеноксат) рассматривается как один из типичных ноотропов. Он улучшает когнитивные функции, оказывает умеренное стимулирующее действие на ЦНС, активирует обменные процессы, улучшает синаптическую передачу в гипоталамической и других областях мозга. Повышает содержание ацетилхолина в синаптических окончаниях и увеличивает плотность холинорецепторов. Препарат благоприятно воздействует также на липидный обмен, усиливая синтез фосфолипидов мозга, мембран нервных клеток и печени.

Ингибиторы МАО типа Б

С возрастом типично снижение важного нейромедиатора – ДОФА, что привело к широкому использованию ингибиторов моноаминоксидазы типа Б (ИМА-Б), в частности, депренила. Было показано как улучшение когнитивных функций под его действием в старости, так и общее улучшение функций и даже продление жизни в эксперименте. К сожалению, оказалось в дальнейшем, что эффекты депренила наблюдаются только у части и трудно предсказуемы.

ТКЭНС

Транскраниальная электростимуляция представляет собой метод прямой электрической активации структур мозга, что сопровождается активацией ряда функций. Предложенный вначале для обезболивания и лечения наркоманий (мезэнцефальная терапия), метод оказался применим гораздо более широко.

Было показано выраженное благоприятное действие при самых различных заболеваниях с участием нервной системы, а также выраженное стимулирование иммунитета и заживление ран, при ясно выраженном эйфорическом эффекте.

Хотя метод задумывался как избирательная активация резонансными частотами определенных структур мозга, спектр эффектов, видимо, оказался более широким, и стимуляция гипоталамуса приводила к активации рост-стимулирующих факторов, возможно, с участием иммунной системы, для которой показана роль регуляции роста соматических клеток.

Заместительная терапия

Так как изменения в гипоталамусе прямо сказываются на функции гипофиза и периферических гормонов, их снижение предлагается компенсировать заместительной терапией. Используются в геронтологической практике введение гормона роста, мелатонина, половых гормонов, тиреоидных гормонов и ДГЭА.

Наиболее развита заместительная гормональная терапия половыми гормонами, которая в ряде стран была даже введена как обязательная для профилактики остеопороза и климакса у женщин. К сожалению, оказалось, что эффекты ЗГТ половыми гормонами ведут к повышению частоты опухолей, поэтому в настоящее время используются фитоэстрогены и только по показаниям. У мужчин терапия мужскими половыми гормонами сопровождается укреплением мышечной силы и потенции, общим стимулированием функций.

СТГ применяется в ряде случаев как самостоятельный геропротектор, что сопровождается общей активацией функций и психической деятельности, однако, осложнение – акромегалия, не позволяют использовать его широко.

Тироксин часто используется для активации функций в пожилом возрасте. Интересно, что умеренный гипертиреоз положительно влияет на задержку развития атеросклероза.

Мелатонин часто используется у пожилых ввиду выраженного снижения его ночного пика, что способствует снижению бессонницы и, в некоторой степени, нормализует всю гормональную систему.

Общая биостимуляция и сосудистые средства

Типичные влияния атеросклероза мозга на его функции определяют возможности противоатеросклеротической терапии. Типичными средствами при этом, однако, являются общие факторы здорового образа жизни – правильное питание и физическая активность, которые сами обладают мощным геропротективным и психоэнергизирующим эффектом и должны применяться при любых курсах любых геропротекторов как обязательный фон.

Гипноз и (ауто)психотерапия как геропротекторы

Существует эффективная возможность активации психики с использованием ее же собственных возможностей – гипноз и различные психотехники. Гипноз известен с древних времен и используется в основном психиатрами и, в небольшой степени, психологами. Однако, давно известно, что его возможности значительно шире. В настоящее время наиболее интересен т.н. эриксоновский гипноз, который использует собственные возможности

психики и не навязывает волю гипнотерапевта. В последнее время также гипнотические и аутотерапевтические техники все больше используются психотерапевтами, например, при лечении ожирения и в других случаях, когда укрепление воли и намерения является важнейшими составляющими лечения. Направления гипнотических влияний могут быть различными, но главные – укрепление воли, нормализация эмоциональной сферы и др. очень подходят для использования как геропротекторных влияний. Наиболее интересен, видимо, ретроградный гипноз, когда можно вспомнить свою молодость и детство. Показано, что при этом меняется не только психическое восприятие, но и изменяется даже гормональный фон, приобретая ювенильные черты.

Интересно, что психотехники являются древнейшими методами, хорошо разработанными в системах йоги, тантры и др. и применяемые, в том числе, и для омоложения, что не раз демонстрировалось.

Выводы

Так как психическая активность является наиболее важной для человека, то использование нейро- и психо- геропротекторов являются важнейшим направлением в геронтологии.

Хотя весь спектр изменений нейро- и психических функций с возрастом велик, все они сводятся к небольшому числу первичных механизмов старения: стохастическая гибель нервных клеток; «загрязнение» нервных клеток липофусцином; реакция на (атеро)склеротические процессы в мозге; истощение программ развития в гипоталамусе; при этом стохастическая гибель нервных клеток является основным механизмом, так как нервные клетки практически не восстанавливаются и замены погибшим не происходит.

Результатом возрастных изменений в мозге является гипо- и дисфункция нейро- и психических функций, что проявляется как неврастенические, психастенические состояния, дезадаптация, снижение психической работоспособности и окончание и нарушение программ роста и развития, которые регулируются гипоталамусом.

Воздействия на возрастные изменения мозга возможны методами: нейротрансплантации, «очистки» нервных клеток от липофусцина, электро- и фармако- стимуляции нервных функций, заместительной гормональной терапией, общими биостимулирующими и сосудистыми средствами.

Отдельной возможностью является использование гипноза и (ауто)психотерапии для функциональной активации нейро- и психо- функций.

ГИПОКСИТЕРАПИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕТОД ГЕРОПРОТЕКЦИИ

Новоселов В.М., Стрельцов А.А., Чернилевский В.Е., Чижов А.Я.,

Возрастная гипоксия тканей является важнейшим патогенетическим элементом естественного старения. Для противодействия ей используют как кислородотерапию, так, в противоположность, активацию защитных механизмов, основываясь на целебном и естественно геропротективном эффекте горного воздуха. Современный метод нормобарической гипокситерапии оказался высоко эффективен при самых различных заболеваниях и показал выраженный профилактический и адаптационный эффект у здоровых лиц, что позволяет рассматривать его как эффективный метод геропротекции и биостимулирования функций.

Введение

Важнейшим патогенетическим механизмом при старении является тканевая гипоксия, что приводит к расстройству функций и дистрофии органов, а также развитию соединительной ткани.

Для противодействия возрастной гипоксии используют методы кислородотерапии, в том числе гипербарической. Однако, кроме «замещающих» методов, возможно и контролируемое стимулирование защитных механизмов с повышением адаптации к гипоксии.

Известно, что горный воздух обладает уникальными целительными свойствами; даже кратковременный отдых в горах придает мощный прилив сил и благотворно сказывается на состоянии всех физических функций организма. Определяющим при этом биоактивирующим фактором является гипоксия. В настоящее время разработан лечебный и профилактический метод нормобарической гипокситерапии и аппараты типа «горный воздух».

Термин «гипоксия» в переводе с греческого означает «кислородная недостаточность». Гипокситерапию по-другому называют еще система «Горный воздух», гипоксическая тренировка, нормобарическая гипокситерапия. Все это определяет немедикаментозную методику лечения посредством реанимирования внутренних возможностей человеческого организма при воссоздании условий нехватки кислорода.

Человек дышит воздухом, в котором искусственно снижено содержание кислорода, но общее атмосферное давление при этом не меняется. Тем самым предоставляется возможность дышать горным воздухом, находясь на равнине, в привычных условиях, т.е. без акклиматизации. А поочередное вдыхание разреженного и обычного воздуха еще более усиливает терапевтический эффект.

Механизмы эффекта гипокситерапии

Широкий диапазон применения метода гипокситерапии основан на использовании «подсмотренного» у природы механизма. Было обнаружено, что мать снабжает своего будущего ребенка кислородом в прерывистом режиме. Когда «кислородный кран» закрывается, ребенок как бы оказывается в условиях «высоты 5800 м», где концентрация кислорода снижена в 2 раза. В результате гипоксической тренировки повышается устойчивость новорожденных к выраженному дефициту кислорода которая у них в 8-10 раз выше, чем у взрослого организма.

Гипокситерапия вызывает ряд позитивных сдвигов в организме: ускоряется кровообращение, метаболические процессы в клетках, углубляется дыхание, улучшается вентиляционно-дренажная функция бронхов и легких, интенсивно выводится мокрота. Терапевтическое действие гипокситерапии выражается в увеличении кислородной емкости тканей, усилении их способности к резервированию кислорода, развитию сократительной функции сердечной мышцы, облегчении внешнего дыхания у астматиков, повышении общего тонуса и работоспособности организма.

Метод гипокситерапии

Впервые в мировой практике в России разработан метод профилактики, лечения, реабилитации и защиты от ионизирующего облучения с помощью газовой смеси с пониженным содержанием кислорода (гипоксическая стимуляция неспецифической резистентности организма – Р.Б.Стрелков, А.Я.Чижов: а.с. № 905406, 1981, № 1264949, 1984, № 1628296, 1988). Метод утвержден МЗ СССР и РФ, одобрен Академией медицинских наук СССР и РФ и в практике приобрел известность под названием «Горный воздух».

Современная технология проведения гипокситерапии заключается в том, что аппарат (гипоксикатор) искусственно, при нормальном барометрическом давлении генерирует гипоксическую смесь газов (на 10-20% кислорода приходится 90-80% азота), которая поступает через гибкий шланг к лицевой маске для фракционированного вдыхания.

Пациенту, направленному на гипокситерапию, проводится предварительная проба на переносимость кислородной недостаточности. При появлении таких ярко выраженных реакций, как повышение артериального давления, учащенное сердцебиение, одышка проводить процедуру нельзя ввиду высокой индивидуальной чувствительности к гипоксии. Гипокситерапия осуществляется фракционно в циклическом режиме: 5 минут пациент дышит гипоксической

смесью, следующие 5 минут – обычным атмосферным воздухом и так далее. Всего за одну процедуру проводится до 10 таких циклов. При этом в течение процедуры проводится постепенное снижение концентрации кислорода в гипоксической смеси с 20% до 10%. Продолжительность дыхания «горным воздухом» за одну процедуру составляет в среднем 30-60 минут при общей длительности процедуры соответственно 60-120 минут.

Рекомендуемый курс лечения гипокситерапией составляет от 10 до 20 процедур, проводимых ежедневно или через день. При нормальном ходе процедуры пациент не чувствует удушья или каких-либо неприятных ощущений, напротив, его посещает заряд бодрости и сил. Система горного воздуха прекрасно сочетается с базовым медикаментозным лечением и используется в качестве дополнительного средства оздоровления, а также может играть самостоятельную роль терапевтической или профилактической процедуры. Благоприятное действие курса гипокситерапии сохраняется еще в течение 4-5 месяцев после его окончания.

Клинические эффекты гипокситерапии

Метод нормобарической гипокситерапии оказался эффективен:

I. Для лечения и реабилитации больных:

- при хронических заболеваниях кардиореспираторной системы (гипертоническая болезнь I и II стадии, гипертония, ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз, бронхит, бронхиальная астма);
- при болезнях кроветворных органов (анемии, пострадиационные нарушения кроветворения);
- при болезнях желудочно-кишечного тракта (вне обострения);
- при хронических воспалительных процессах, в том числе половой сферы, при токсикозах 2-ой половины беременности;
- с целью повышения устойчивости к побочному действию лучевой терапии, фармакологических и химических средств;
- при нарушении обмена веществ (ожирение, тиреотоксикоз, сахарный диабет и др.);
- при астенических и депрессивных состояниях, неврозах, соматизированных психопатологических синдромах;
- при сниженной устойчивости организма к неблагоприятным условиям внешней среды (эко-, климато- и метеоро- факторы и т.п.).

II. Практически здоровым людям:

- для повышения физической работоспособности и устойчивости к эмоциональным перегрузкам, стрессам;
- для повышения устойчивости к инфекционным заболеваниям;
- в качестве профилактики возможных осложнений при родах;

- с целью увеличения продолжительности физической и интеллектуальной жизни;
- с целью адаптации при изменении привычной климато-географической обстановки и в условиях вахтовой работы.

Профилактические и общестимулирующие эффекты метода

Поскольку гипоксия является ключевым механизмом развития большинства патологических процессов и болезней, тренировка гипоксией с целью увеличения функциональных резервов компенсаторных антигипоксических реакций рассматривается как один из основных немедикаментозных способов адаптационной медицины. Сформировавшееся в процессе адаптации к гипоксии новое функциональное состояние охватывает все органы и ткани организма и обеспечивает повышение резистентности ко многим другим факторам, т.е. развивается эффект перекрестной адаптации.

Возможности гипоксических тренировок запускать адаптивные реакции организма при тяжелейших последствиях ишемических повреждений головного мозга больных, оказывать влияние на кинетику кислородного метаболизма, активизировать деятельность жизненно важных систем организма и т.д.

Минздравом России проведена оценка эффективности метода на основании сведений, представленных по запросу Управления профилактики из 50 центров гипокситерапии. Оценка дана при анализе результатов, полученных у 46723 человек (30296 женщин, 16427 мужчин, в том числе детей – 4716, инвалидов II и III ст. – 4050, пенсионеров – 11262), прошедших полный курс гипокситерапии (4 недели по 60 мин в день). Статистическая обработка материала показала, что отчетливое положительное действие гипокситерапии наблюдалось в $70,2 \pm 7,3\%$ случаев, коэффициент снижения заболеваемости у работающих лиц (по числу дней временной утраты трудоспособности) в течение года после окончания курса гипокситерапии составил $3,3 \pm 0,4$, т.е. заболеваемость снизилась в 2,3-4,3 раза.

При анализе массового применения метода «Горный воздух» в России, в городах СНГ и в странах дальнего зарубежья (Япония, Малайзия, Германия, Индия, Австралия, Эфиопия, Англия, Колумбия, Швейцария, Канада), где прошли курс более 350 тысяч человек, отмечено значительное (в 2 и более раза) снижение заболеваемости.

В последние годы метод усовершенствован за счет определения индивидуального авторегуляторного гипоксического цикла с помощью аппаратно-программного комплекса «Доктор-А».

Разработанная резонансная гипокситерапия как метод, использующий режим суммации колебаний авторегуляторного

гипоксического цикла и режим подавления амплитудного, фазового и частотного диспноэ, является более эффективным методом гипокситерапии по сравнению с традиционной прерывистой нормобарической гипокситерапии.

Гипокситерапия у пожилых лиц и у старых животных

Гипокситерапия широко используется для лечения целого ряда возрастных патологий: сердечно-сосудистой недостаточности, ишемических заболеваний мозга и их последствий, гипертонии и пр., а также для реабилитации после их последствий.

Общепризнано профилактическое применение этого метода. Применение гипокситерапии в санаторно-курортной практике снижает заболеваемость в 3-4 раза.

Также используется адаптационный и общестимулирующий эффект гипокситерапии, что особенно важно в пожилом возрасте.

Используется гипокситерапия и для коррекции нарушений и улучшения течения возрастного климакса у женщин.

Отмечено явное улучшение показателей качества жизни при гипокситерапии в пожилом возрасте. Проводимая интервальная гипоксическая тренировка состояла из 15 сеансов; в каждом из них 5-6 серий 5-мин гипоксических воздействий с таким же интервалом дыхания комнатным воздухом с нормальным содержанием кислорода (21% O₂). В курсе ИГТ использовался метод ступенчатой адаптации к гипоксии: в первых пяти сеансах содержание кислорода во вдыхаемом воздухе составляло 14% O₂, в следующих пяти – 13% O₂, в последних пяти – 12% O₂. У всех добровольцев проводилось иммунное обследование тестами 1-2-уровней по Р.В. Петрову с оценкой основных субпопуляций Т-, В-лимфоцитов с использованием моноклональных антител. Показатели функциональной системы дыхания определялись по А.З. Колчинской.

У лиц пожилого возраста после курса ИГТ возрастал показатель альвеолярной вентиляции на 10%, достоверно увеличивается соотношение АВ/МОД, что указывает на возрастающую эффективность внешнего дыхания. Увеличивается потребление кислорода на 4%, вентиляционный эквивалент снизился на 10%, достоверно возрастает кислородный эффект дыхательного цикла. Частота сердечных сокращений у пожилых мужчин снижается на 10% и в то же время увеличение систолического выброса на 9% обуславливает такое же увеличение минутного объема кровообращения. Изменения дыхательной функции крови у мужчин пожилого возраста после курса ИГТ проявились в увеличении насыщения кислородом в артериальной (SaO₂) и смешанной венозной крови (SvO₂).

Содержание кислорода в артериальной крови (CaO_2) возросло на 3 %, в смешанной венозной крови – на 6%. Увеличилось содержание гемоглобина в крови. Со стороны иммунного статуса происходили аналогичные изменения.

Возросли показатели функционально-метаболической и фагоцитарной активности нейтрофилов, что служит доказательством усиления неспецифического иммунитета. Статистически достоверно увеличилось количество CD3+; CD4+ лимфоцитов; стабилизировался иммуно-регуляторный индекс (ИРИ). Улучшение функционального состояния иммунитета, выраженное повышением содержания в крови иммуноглобулинов А и G и снижением уровня циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов Е, позволяет предположить об иммуномодулирующем действии процесса адаптации к гипоксии в курсе ИГТ. Исследования доказывают, что под влиянием гипоксического воздействия адаптационная мобилизация происходит и в стареющем организме, но в значительно меньшей степени, чем это имело место в других возрастных группах.

Исследовали также влияние гипокситерапии в эксперименте у старых животных. Так, изучалось влияние гипокситерапии на поведенческие реакции молодых и старых крыс. В 4-х сериях экспериментов по 10 животных в течение 21 дня проводилось воздействие нормобарической гипоксии с экспозицией 1 час с 10% содержанием кислорода. Отмечено существенное улучшение поведенческих реакций молодых особей в тесте «открытое поле» и антитревожное, антистрессорное действие, повышение горизонтальной двигательной активности, значительное улучшение процесса обучения и запоминания вновь приобретенных навыков в реакциях активного избегания. У старых животных под влиянием гипоксии отмечалось более выраженное тревожное состояние и состояние сильного эмоционального беспокойства, ослабевала врожденная реакция избегания яркого света, не изменялись процессы обучения и запоминания энграмм памяти. Выявлено, что у старых особей под влиянием гипоксии, в отличие от молодых, сохранялась вертикальная двигательная активность. Тренировки к гипоксии не оказывали положительного влияния на пространственную память в водном лабиринте, как у молодых, так и у старых животных.

Заключение

Возрастная гипоксия тканей является важнейшим патогенетическим элементом естественного старения, а также элементом патогенеза ряда заболеваний. Для противодействия ей удобно использовать, кроме кислородо-терапии, также, в противоположность,

активацию защитных механизмов, основываясь на целебном и естественно геропрофилактическом эффекте горного воздуха с пониженным содержанием кислорода. Современный метод нормобарической гипокситерапии высоко эффективен при самых различных заболеваниях и показал выраженный профилактический и адаптационный эффект у здоровых, что позволяет рассматривать его как эффективный метод геропрофилактики и лечения возрастных заболеваний.

Рекомендованная литература

1. Балабекова М.К., Рыспекова Н.Н., Жукешева М.К., Аскарора А.Е., Нурмухамбетов А.Н. Изучение поведенческих реакций у старых крыс, подвергшихся гипокситерапии//Фундамент. исслед. 2014. №7-4. С.662-666.
2. Борова М.О., Иванов А.Б., Карашаев М.Ф., Молов А.А., Апажев З.А. Гипокситерапия как метод улучшения качества жизни в пожилом возрасте//Электрон. Научно-образоват. вестник. Здоровье и образование в XXI веке. 2006. Ы.8. №2. С.91.
3. Братик А.В., Цыганова Т.Н. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте//Вестник новых мед. технол. Электрон. издан. 2013. №1. С.54.
4. Быков А.Т., Суглобова И.В., Хаджава Г.В. Научное обоснование включения метода нормобарической гипокситерапии в комплексную профилактику акушерской и перинатальной патологии// Курорт. мед. 2015. №2. С.76-78.
5. Вербоноль, В.Ю. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. М.: Медицина. 1988. С. 279–281.
6. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия («Горный воздух»). Информ. Письмо №2. Правит. Москвы. Департ. Здравоохран. Сост. Стрельников Р.Б. и др. М.:2004.
7. Солкин А.А., Белявский Н.Н., Лихачев С.А., Кузнецов В.И. Интервальная нормобарическая гипокситерапия в лечении и профилактике церебральных ишемических инсультов и ТИА//Неврол. и нейрохир. Восточная Европа. 2013. №1(17). С.89-95.
8. Хацуков Б.Х., Карашаев М.Ф., Бжекшиев С.Л. Гипокситерапия как метод повышения резистентности организма//Аграрная Россия. 2006. №2. С.14-17.
9. Чижов, А.Я. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия / А.Я.Чижов, О.К. Реджитова. М., 1997.
10. Чижов А.Я., Блудов А.А. Способ гипокситерапии – резонансная прерывистая нормобарическая гипокситерапия. Патент RUS 2197280 25.05.1999.

ГИПОБИОЗ КАК ГЕРОПРОТЕКТОРНОЕ СРЕДСТВО

Чернилевский В.Е.

Проведен сравнительный анализ особенностей старения и гипобиоза у различных видов с целью изучения возможностей применения этого состояния для продления жизни человека. Приводится способ продления жизни человека, основанный на воспроизведении состояния гипобиоза и контроле сна.

Длительность жизни и гипобиоз.

Среди известных способов продления жизни млекопитающих двукратное увеличение продолжительности жизни (ПЖ) получено при понижении температуры тела у хомяков [35]. При этом большая часть животных погружалась в глубокий сон, не потребляла корм, у них снижались обмен веществ, температура тела и замедлялось старение.

В опытах на крысах и мышах различных линий при ограничении питания максимальная ПЖ достоверно увеличивалась в среднем на 16% [28]; при голодании у них снижается обмен и температура тела.

В этих двух способах снижение обмена и температуры тела могли быть определяющими в продлении жизни животных. Другой особенностью здесь является применение этих способов на хомяках, крысах и мышах, которые обладают лабильным обменом веществ и способны снижать температуру тела.

Анализ всех способов, которые способствуют продлению жизни: снижение температуры тела, голодание, энтеросорбция, любые способы снижения обмена веществ, антиоксиданты и сон, показывает, что эти воздействия являются элементами (составляющими) одного способа – гипобиоза, причем они являются синергистами, поэтому их совместное применение более эффективно.

Гипобиоз – это функциональное состояние сниженной жизне-способности организма со стабилизированным теплообменным гомеостазом. Первые опыты П.И.Бахметьева (1901 г.) по анабиозу летучих мышей (зимоспящие) вызвал огромный интерес в связи с проблемой долголетия людей [5].

Гипобиоз как общебиологический феномен.

Многие факты о механизмах старения получены в лаборатории без учета условий обитания животных в природе. Однако известно, что жизненные циклы многих видов связаны с годовыми биоритмами, которые наблюдаются у животных, живущих дольше года; если ПЖ особей меньше года, то на сезонные изменения реагирует популяция.

Например, зимой во время диапаузы или спячки в состояние гипобриоза впадают большинство беспозвоночных, пресмыкающихся, земноводных, некоторые виды рыб, птиц (козодой), многие виды грызунов, насекомоядных (ежи), рукокрылых, неполнозубых и другие млекопитающие, в том числе и некоторые приматы (лемуры). В тропических странах в условиях жары в состояние гипобриоза впадают многие беспозвоночные, некоторые виды земноводных, пресмыкающихся, рыб и млекопитающих [15]. Гипобриоз установлен у более 200 видов, относящихся к 7 отрядам млекопитающих. Это так называемые гетеротермные животные, температура тела которых может изменяться в различных условиях обитания. Они делятся на зимоспящих (крупные животные) и незимоспящих (мелкие).

В состоянии гипобриоза у незимоспящих наблюдается кратковременное и многократное в течение суток оцепенение или сон различной глубины, а у зимоспящих – сезонная спячка.,

У гомойотермных животных и человека состояние гипобриоза обычно не возникает, хотя описаны случаи впадения в глубокий гипобриоз животных и человека в экстремальных условиях. Установлено, что у этих видов в процессе сна происходят аналогичные, сходные, но менее выраженные изменения различных систем организма, которые происходят у животных при спячке.

У человека подобные состояния возникают при некоторых инфекционных и психических заболеваниях, а также в результате применения различных психотехник.

В настоящее время с помощью телеметрических датчиков показано, что гипометаболические состояния гораздо шире распространены в природе, чем представлялось до сих пор. Временное снижение окислительного метаболизма со значительным падением двигательной активности наблюдается и у животных, не впадающих в спячку, например у якутской лошади, оленей, лосей, некоторых хищников и других видов[17].

Замедление старения в гипобриозе и самообновление животных.

Существенные различия в скорости старения наблюдаются у незимоспящих мелких грызунов (полевки, мыши и др.) и насекомоядных (землеройки). Для популяций этих видов характерно чередование весенних и осенних поколений. Животные, родившиеся весной, имеют очень высокий уровень обмена, быстро растут, созревают, а после интенсивного размножения умирают со всеми признаками старости в возрасте 4-6 мес [6, 14, 21, 29]. Поколения, родившиеся к осени, переживают зиму в активном состоянии,

периодически впадая в оцепенение во время многократных периодов сна в течение суток. Зимой у них замедляется рост тела и большинства органов за счет снижения темпа деления клеток, а инволюция тимуса замедляется, снижается температура тела и обмен веществ, резко замедляется старение, и период юности продлевается почти на год.

После выхода из гипобиоза весной у животных возобновляется рост тела и органов (более, чем в 2 раза, в том числе и тимуса), усиливается функция всех систем и происходит самоактивация организма с признаками омоложения [14, 21]. К осени они стареют также быстро, как и весенние. Осенние бурозубки живут до 12 мес, в 3 раза дольше весенних, сохраняя молодость до 10-11 мес [14]. Полевки при благоприятных условиях могут пережить вторую зиму и прожить за счет продления молодости до 3-х лет, то есть в 6-7 раз дольше весенних [6, 14]. У осенних бурозубок рост тимуса весной не возобновляется, а в периоды активности зимой обмен и температура несколько выше, чем у грызунов. Видимо, поэтому у них старение протекает более интенсивно.

Эти данные указывают на то, что скорость старения млекопитающих не фиксирована наследственно и имеется принципиальная возможность увеличения видового предела жизни в несколько раз за счет продления периода юности и замедления процесса старения в зрелом возрасте, а не в старости.

Относительно крупные гетеротермные животные (суслики, хомяки, сурки и др.) имеют ПЖ несколько лет и зимой впадают в спячку. В состоянии гипобиоза у этих зимоспящих падает температура тела (до около 0°C), в несколько десятков раз снижается уровень обмена и резко замедляется старение. Летом у них обмен повышается в связи с размножением и старение протекает ускоренно [30]. В течение жизни особи эти процессы сменяются периодически несколько раз и ПЖ животных зависит от длительности спячки.

Характерно, что тимус у зимоспящих обладает способностью к ежегодному самовосстановлению после почти полной инволюции. Этот процесс не зависит от температуры: инволюция тимуса начинается за 3 мес до вхождения в спячку, а регенерация его наступает спустя некоторое время после пробуждения [17].

Такое самообновление тимуса и других органов способствует большей ПЖ животных. Показано, что закавказские хомяки, взятые из одной популяции, в лабораторных условиях искусственного гипобиоза жили в 2 раза дольше небольшой группы хомяков, не впадавших в спячку [35].

Механизмы естественного гипобиоза.

Подготовка к спячке зимоспящих животных (медведи, бурундуки, суслики, тушканчики, ежи, сурки и др.) связана с уменьшением светового периода дня и с обилием кормов в конце лета. Это приводит к накоплению в организме бурого жира, в котором преобладают ненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, олеиновая) [15]. Такой жир у сурков застывает при -18°C . Бурый жир у сусликов составляет до 36% массы тела, у краснощекого суслика - до 80%, у прыгунчика - до 70%. Бурый жир вызывает понижение обмена веществ и снижение функции щитовидной железы, что приводит к еще большему накоплению жира и перестройке терморегуляции. В жировой ткани и в печени накапливается токофекол, способствующий впадению животных в спячку. Как показали опыты на ежах, хомяках и сусликах, впадение их в спячку связано с повышением в мозгу серотонина. Снижение метаболизма у зимоспящих возникает еще до спячки, а температура тела становится почти такой же, как у окружающей среды. В норах зимоспящих снижается содержание кислорода (O_2), повышается концентрация CO_2 и понижается температура среды. Установлено, что сурки потребляют кислорода в 42 раз меньше, чем в активном состоянии, а выделяют углекислоты в 75 раз меньше [15]. Это приводит к повышению концентрации углекислоты в крови почти в 2 раза. Увеличение кислотности крови в сочетании с другими факторами вызывает замедление дыхания и частоты сердцебиений в 10-20 раз. Под влиянием гипоксии и гипотермии происходит полное мышечное расслабление.

Зимой суслики, сурки, мышовки и другие находятся в глубоком оцепенении в состоянии непрерывной спячки. У бурундука и обыкновенного хомяка спячка периодически прерывается для потребления запасов пищи. Бурозубки 40-80 раз в сутки засыпают на 9 минут и просыпаются. Известно, что и многие другие виды млекопитающих и птиц в течение суток снижают обмен и температуру тела и погружаются в состояние оцепенения. Некоторые виды птиц, например североамериканские козодои и черные стрижи зимой впадают в спячку, а у ласточек и некоторых видов колибри в ночное время возникает состояние оцепенения, снижение обмена и температуры тела до температуры среды.

В природе широко распространены и другие виды гипобиоза. Многие виды водных и полуводных животных: ныряющие млекопитающие (киты), птицы и рептилии способны периодически переносить гипоксию и повышенную концентрацию углекислоты внутренней среды организма, находясь под водой (некоторые до 4

часов, морские черепахи – до 6 часов). Пульс у этих видов урежается в 4-20 раз.

В условиях пустынь у многих видов животных в ночное время снижается обмен веществ и температура тела. Например, у верблюдов температура тела днем 40° , а ночью – 34° .

Гипобиоз таких зимоспящих как медведи, барсуки, еноты, еното-видная собака и другие отличается легким оцепенением во время зимнего сна. В этом состоянии у них уменьшается частота дыхания и сердцебиений в 4-5 раз, температура тела снижается на $2-7^{\circ}$, а общий уровень метаболизма – на 50-70%. Эти животные являются как бы переходной формой между зимо- и незимоспящими. Среди них медведи имеют характерные отличия: при больших размерах они могут существовать в состоянии сна месяцы за счет запасов жира, поддерживают постоянную высокую температуру тела и основные физиологические процессы, нейроэндокринная регуляция обеспечивает полное мышечное расслабление при сохранении активности остальных тканей и органов.

Согласно данным Е.Т.Пенжелли [36], сезонный цикл активности у плащеносых сусликов не зависит от температуры среды, светового периода и пищи. Суслики, содержащиеся в течение двух лет при 0° и при постоянной длительности дневного освещения 12 часов, впадали в спячку в октябре и просыпались в мае. В виварии бурундуки и суслики проявляют четкие сезонные изменения газообмена, температуры, веса.

Нейрохимическая концепция спячки млекопитающих предполагает последовательность выключения четырех функциональных уровней ЦНС: стволового, таламического, архи- и неокортикального [11]. В результате снижается активность всей эндокринной системы, однако выделение кортизона из надпочечников не уменьшается.

Многие авторы рассматривают вхождение в спячку как углубление сна [7]. Погружение в гипобиоз начинается с понижения температурного порога гипоталамуса (заданное значение температуры для вызова повышения уровня метаболизма), что приводит к снижению температуры тела при охлаждении. При дальнейшем снижении порога понижается и температура тела. У гомойотермных животных и человека порог во время сна снижается на $1-2^{\circ}$, при этом температура тела уменьшается именно на эту величину. Охлаждение тела не снижает у них температурный порог и температуру тела.

Организм переключается на утилизацию жирных кислот с экономным выделением энергии и на активацию глюконеогенеза. Как известно, в основе всех видов термогенеза лежат окислительные

процессы. Видимо, кортизон участвует в процессах мобилизации жира для получения энергии и метаболической воды, так и для усиления глюконеогенеза, на основе которого происходит периодическое пробуждение животных во время спячки. Клубочковая зона коры надпочечников, регулирующая водно-солевой обмен, сохраняет во время спячки высокую функциональную активность.

Установлено, что ключевым звеном в терморегуляции являются медиаторы симпатической системы – катехоламины [25]. В спячке у сусликов и хомяков до снижения температуры тела выключаются адренергические механизмы и почти прекращается обмен норадреналина в мозгу. Возникает сопряжение процессов окислительного фосфорилирования с большей выработкой АТФ, чем у животных в активном состоянии, и с меньшим выделением тепла. Повышается и активность фермента глутаматсинтетазы, ответственного за обезвреживание аммиака – продукта распада белков. В состоянии гипобииоза ткани, в том числе и нервные клетки головного мозга, уменьшают свою потребность в кислороде, переходя отчасти на анаэробный (бескислородный) путь получения энергии.

Активация гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы начинается еще до пробуждения животных от спячки и продолжается после пробуждения. Этот период характеризуется высокой митотической активностью глиальных клеток и высокой активностью выделения нейrogормонов [11]. В пробуждении значительную роль пускового механизма, по-видимому, играют катехоламины надпочечников. Есть основания полагать, что аналогичные изменения происходят во время естественного сна у гомойотермных животных.

Искусственный гипобииоз.

В настоящее время разработано несколько методов получения искусственного гипобииоза, несколько отличающегося от естественного, но они основаны на том же принципе – перестройке гормонально-медиаторной активности моноаминовых систем организма и поддержании теплообменного гомеостаза на сниженном уровне при весьма умеренном угнетении ЦНС [25].

Оксикапнический метод заключается в создании гипобииоза с помощью гипоксических и гиперкапнических (повышенное содержание CO_2) газовых сред. В газовой среде с 3-5% CO_2 у кошек и собак температура понижается до 26-29⁰. У животных с недостаточно совершенной терморегуляцией, например крыс, в условиях чисто гипоксической среды достигается блокада термогенеза и гипобииоз.

Моноаминовый метод заключается в замедлении выхода катехоламинов из депонированного состояния с помощью

лекарственных средств, снижающих основной обмен: фенотиазины, радиопротекторы, антипиперитические средства и ганглиоблокаторы.

Эти модели гипобииоза позволяют получить теплообменный гомеостаз у некоторых видов животных без нарушения ЦНС и физиологических функций в течение нескольких суток.

Приведенные методы более эффективны при искусственном снижении температуры тела животных. Попытки вызвать гипобииоз у гомойотермных животных снижением температуры тела вызывает у них дрожь (мускулатуры) и резкое повышение метаболизма.

Более перспективным является комбинированный метод, который заключается в сочетании моноаминового и оксикапнического методов.

Применение его дает принципиальную возможность получить состояние сниженной жизнедеятельности без охлаждения животных.

Гипобииоз можно вызвать и другим путем. Так, белые лабораторные мыши впадают в оцепенение при ограничении питания и температуре среды 16° . При этом, температура их тела снижается до 16° .

В общем случае следует отметить, что у многих видов животных гипобииоз достигается трудно и на ограниченное время с помощью комбинированного воздействия фармакологических средств (резерпин, орнид и др.), газовых сред с повышенным содержанием CO_2 , голода и снижения температуры тела.

Возможности создания гипобииоза у гомойотермных и человека.

Попытки продления жизни гомойотермных животных путем снижения температуры тела всегда оканчивались неудачей. Снижение температуры тела человека до $30-33^{\circ}$ используется в методе искусственной гибернации человека при сложных операциях [25].

Особенность терморегуляции незимоспящих связана с неизменным температурным порогом гипоталамуса. При снижении температуры мозга ниже этого порога обмен веществ усиливается и температура тела повышается. Установлено, что гипобииоз связан с блокадой химической терморегуляции (ХТ), которая складывается из механизмов сократительного (СТ) и несократительного термогенеза (НСТ) [26]. Сукцинатный тип окисления [32] проявляется именно в этих состояниях, янтарная кислота стимулирует образование адреналина. Показано, что сукцинатный тип окисления связан с появлением на Земле гомойотермных животных [26]. Для создания гипобииоза предложены способы выключения ХТ путем инактивации адренергических влияний на нейрональном уровне: нарушением синтеза норадреналина с помощью метилпаратирозина, блокады

высвобождения норадреналина введением орнида, опустошения депо норадреналина с помощью резерпина, образования “ложного” медиатора с помощью α -метилдофа, а также комбинаций этих средств [26], что вызывает нор-мотермический гипобиоз у животных с понижением обмена на 20-50%.

Введение серотонина оказывает потенцирующее влияние указанных адренолитиков на блокаду ХТ при снижении доз препаратов в 2 раза. В клинической практике для снижения у больных обмена на 30-50% используются адреноблокаторы (тропафен), нейролептики (дроперидол) и разные комбинации синергетиков: антигистаминных, анальгетиков, транквилизаторов и др. [26]. Среди этих средств тропafen обладает целым набором положительных влияний на снижение обмена. Важно, что стабильность ХТ ослабевает во время сна, что проявляется в снижении ЧСС и дыхания, температуры тела и обмена.

Возможности продления жизни животных в эксперименте.

Для отработки способа продления жизни нами были проведены в 1986-87 гг. поисковые опыты на млекопитающих, не впадающих в спячку, с применением оксикапнического, моноаминового и комбинированного методов гипобиоза. Использовались мыши-самки линии CD2F1. Для создания газовой среды с повышенным содержанием CO_2 и пониженным O_2 мышей по 2-4 особи помещали в 5-литровые банки, закрытые крышкой с несколькими отверстиями. Для поглощения паров воды, выделяемой животными при выдыхании, в банки помещали мешочки с силикагелем. Концентрация газов в банках с мышами замерялась с помощью газоанализатора. В трех подопытных группах были подобраны следующие воздействия:

1 группа – газовая среда с концентрацией CO_2 7% и O_2 14% в течение 1 часа, затем концентрацию CO_2 снижали в течение 7 час до 3% , на следующие сутки – перерыв;

2 группа – введение резерпина 0,1 мг и триптофана 10 мг на мышь с перерывами 3 суток;

3 группа – доза резерпина 0,05 мг и триптофана 10 мг на мышь, затем концентрация CO_2 6% и O_2 15% в течение 1 часа, далее CO_2 снижали до 3% в течение 4 часов, на следующие сутки – перерыв.

В данных опытах резерпин использовался для создания гипобиоза, при этом снижение уровня серотонина компенсировалось введением его предшественника – триптофана. Указанные воздействия применяли после месячной адаптации животных (постепенного повышения доз резерпина, концентрации и длительности действия CO_2) и далее с возраста 473 сут до конца жизни

животных. Опыты проводились при 20⁰С без искусственного охлаждения животных. Температура тела после воздействий измерялась электротермометром. В гипобиозе животные не потребляли корм.

Результаты приведены в таблице 1. Эффект оценивался по средней продолжительности предстоящей жизни (СППЖ) после начала воздействий.

Таблица 1. Эффект гипобиоза на продолжительность жизни.

Группы	Контроль	Опытные группы		
		7	6	7
СПЖ, дни	187	339	283	330
Повышение СПЖ, %	–	81,1	51,0	75,8
Макс ПЖ, дни	850	1001	1084	982
Вес мыши в день гибели	31,4	24,6	25,0	24,6

Во время воздействий температура тела мышей падала на несколько градусов. После гипобиоза сон животных был продолжительнее, потребление корма и воды – меньшим, чем у контрольных мышей. Мыши опытных групп выглядела моложе контрольных того же возраста, вес их был меньшим, шерсть гладкая, густая и блестящая. Параллельно с описанными опытами, нами проводились эксперименты на мышах линий C57DL/6 (самцы) и Fidget (самки) [9]. Животных подвергали воздействию газовых сред с концентрацией CO₂ от 4 до 7% и O₂ от 11 до 16%. Результаты опытов приведены в таблице 2.

Таблица 2. Эффект гипобиоза на ПЖ у мышей разных линий.

Группы	Fidget		C57BL/6	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Линия мышей				
Возраст мышей в начале опыта, дни	365	365	730	730
СПЖ, дни	458	814	161	371
Увеличения СПЖ, %	–	77,8	–	131,3
Значимость по Фишеру	–	0,025	–	0,025
Макс ПЖ, дни	1132	1430	1053	1383

Следующие опыты на мышах линии CBA проводились с целью нормализации возрастных изменений, в частности системы репарации повреждений ДНК в клетках.

Из 16 мышей 8 были контрольными. 8 подопытных животных помещали в банки, закрытые крышками с отверстиями, на 4-8 часов, где концентрация CO_2 возрастала до 7%, а O_2 снижалась до 14,6%.

В неделю проводили 3 сеанса с интервалами 1, 1 и 2 дня. Через 24 часа после 12-го сеанса животных забивали декапитацией. ДНК выделяли из ядер клеток селезенки.

Состояние ДНК тестировали по гиперхромному эффекту, который является интегральным показателем структуры ДНК. Показано, что под воздействием гипоксической гиперкапнии наблюдалось достоверное снижение повреждений ДНК [9]. Следует отметить, что во всех этих опытах на фоне положительных сдвигов на молекулярном уровне и увеличения ПЖ животных предъявляемые воздействия уменьшали на 50% частоту возникновения спонтанных опухолей, а в отдельных случаях размеры опухолей уменьшались в 1,5-2 раза и стабилизировались. У половины мышей контрольных групп в возрасте 1,5-2 года отмечались помутнение роговицы и экзофтальмы глаз. У подопытных животных эти аномалии отсутствовали.

Таким образом, для периодического создания искусственного гипобиоза с целью продления жизни гомеотермных животных можно предложить следующий способ: замедление выхода норадреналина из депонированного состояния с помощью фармакологических средств и применение гипоксии-гиперкапнической газовой среды. Другими, сопутствующими компонентами гипобиоза являются: ограничение питания, антиоксиданты, потребление растительной пищи и жидких жиров, затемнение, естественный сон, при котором достигается расслабление мускулатуры, устраняются внешние раздражители и немного снижается температура тела.

Влияние гипобиоза на старение и самообновление.

Для целенаправленного воздействия на процесс старения необходимо иметь общее представление о старении и особенностях этого процесса при гипобиозе животных.

Проведенный нами ранее общебиологический анализ старения организмов различных систематических групп позволил найти общие закономерности старения [30] в связи с ростом и развитием.

У млекопитающих длительная жизнеспособность неделящихся клеток (нервных) обеспечивается за счет внутриклеточного самообновления, а самообновление органов и тканей осуществляется системой стволовых клеток (СК). Старение организма начинается после полового созревания (ПС), до ПС старение не проявляется вследствие преобладания самообновления в процессе морфогенеза.

ПС определяется половой дифференцировкой организма, необходимой для созревания половых клеток. У млекопитающих она начинается в стадии гастрюлы с отделения первичных половых клеток от соматических. Причиной этого отделения является так называемая зародышевая плазма в цитоплазме яйцеклетки и зиготы. В процессе морфогенеза эта структура присутствует в СК и половых клетках, а соматические клетки лишаются ее. После ПС снижается самообновление органов и жизнеспособность всего организма. Для многих млекопитающих и человека между ПС и ПЖ наблюдается линейная зависимость.

В критические периоды раннего развития млекопитающих предопределяется дифференцировка различных областей мозга, главным образом гипоталамо-лимбических структур, эндокринной и некоторых биохимических систем таким образом, что с момента ПС, то есть у взрослого организма, именно эти структуры оказывают существенное влияние на темп старения.

К началу ПС резко повышается активность многих биохимических систем и эндокринных органов, происходит созревание основных структур мозга и образуется устойчивая связь этих структур с эндокринной системой. У многих исследованных видов позвоночных и беспозвоночных наблюдается четкая связь начала старения с ПС.

Имеется много данных о том, что у млекопитающих старение организма до ПС не проявляется за счет повышенного самообновления вследствие действия различных ростовых факторов и нейропептидов [13], а половое развитие отстает от соматического. После ПС взаимодействие между нейропептидами мозга (либерины, статины, тропные гормоны) ускоряют репродуктивные процессы, а соматическое развитие замедляется под влиянием ингибиторных факторов. Снижение обновления организма после ПС можно объяснить и тем, что СК многих тканей начинают активно участвовать в репродуктивной функции.

Во многих опытах на беспозвоночных убедительно показано, что с помощью голодания, снижения температуры тела или изменения концентрации CO_2 в среде удастся снизить обмен веществ, задержать ПС и замедлить или даже остановить старение [19]. При этом происходит редукция тела, рассасывание старых тканей и разблокировка СК. При отмене воздействия организм начинает самообновляться за счет СК. Такой способ позволяет увеличить ПЖ некоторых животных в десятки раз [27]. Нами ранее была предложена рабочая гипотеза об одном из механизмов старения как следствии десинхронизации биоритмов организма после ПС [30].

Установлено, что в условиях гипотермии и гипоксии-гиперкапнической среды у крыс снижается активность супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, ответственных за синхронизацию многих биоритмов, что приводит к замедлению старения в гипобиозе и к повышению устойчивости организма к экстремальным факторам [23]. Можно предложить решение этой задачи с помощью общих синхронизирующих биоритмы процессов – сон и гипобиоз.

Известно, что все биоритмы животных и человека связаны с 24-х часовым периодом бодрствование-сон, при этом во время сна происходит не только синхронизация биоритмов, но и адаптационная, опережающая, их подстройка после экстремальных воздействий в период бодрствования [10]. Однако этих изменений недостаточно для замедления старения. Именно во время сна в состоянии гипобиоза происходит резкое замедление старения. Это проявляется в резком падении митотической активности клеток. После такого замедления старения у животных активируются процессы самообновления. Восстановление тимуса у зимо-спящих происходит еще до выхода из спячки. После пробуждения у них должна резко активироваться система регуляции пролиферации [12], что проявляется в феномене самообновления организма с признаками омоложения. Именно снижение обмена веществ вызывает замедление старения независимо от его причин.

Возможности применения элементов гипобиоза для продления жизни человека.

Животные, не впадающие в гипобиоз, и человек приобрели в эволюции стабильную регуляцию обмена веществ и температуры тела. Но у них эта стабильность регуляции ослабевает во время сна, что проявляется в изменениях, характерных для гипобиоза: замедление ЧСС, дыхания, мышечное расслабление, отсутствие питания, уменьшение потребления O_2 (PO_2), выделения CO_2 (BCO_2) и температуры тела (у приматов лори до 33^0) [15,25]. При этом снижение основного обмена оказывается недостаточным для замедления старения.

Известно, что основной обмен у человека снижается с возрастом, оставаясь даже в глубокой старости на достаточном уровне для сохранения жизнеспособности. При этом во всех возрастах у женщин основной обмен ниже, чем у мужчин. Возможно, поэтому женщины и живут дольше. Можно ожидать, что при периодическом снижении обмена веществ у человека старение будет замедляться.

Статистические данные указывают на минимальную смертность людей при 7-8 час длительности сна [10]. Это связано с тем, что

многие биоритмы организма синхронизованы с циклом сон-бодрствование. Десинхронизация ритмов с возрастом происходит в состоянии бодрствования при повышенной активности всех систем организма, а сон является синхронизирующим процессом [8, 30]. Известно, что сон короче весной и летом, а продолжительнее осенью и зимой [10]. Установлено, что во время сна повышается секреция гормонов анаболического действия, в частности гормона роста. Это вызывает активацию синтеза белков и РНК, восстановлению энергоресурсов и самообновлению тканей, причем ритм клеточного обновления и митозов возрастает ночью до максимума утром [10].

Многими авторами установлено, что во время медленно-волновой фазы сна человека снижается ЧСС (на 5-10 в мин), частота дыхания, артериальное давление, температура тела (на 0,6-1,5°), PO_2 (на 13%) и BCO_2 ; понижение основного обмена на 20% может происходить за счет мышечного расслабления [3, 10].

Дальнейшее снижение обмена возможно за счет расширения резервных возможностей человека. Наибольшие практические результаты в этом отношении демонстрируют мастера восточных психотехник [3, 31]. Описано несколько случаев настоящего гипобиоза йогов под наблюдением физиологов. Например, 106-летний Сатьямуни дважды погружался в недельный сон в герметичной камере. Температура его тела снижалась до 26° и все процессы замедлялись до минимума. Более молодым он мог погружаться в это состояние на 1,5 месяца [3]. Феномен значительного уменьшения температуры тела и обмена веществ у йогов не изучен [31]. Известно, что оно достигается после длительной тренировки дыхания, мышечного расслабления и голодания. Вследствие этого могут снижаться пороги центральной и химической регуляции температуры и дыхания, а затем температура тела и обмен веществ [1, 7]. Научный анализ техник йоги [31] используется в высшем спорте и авиакосмической медицине [1-3].

Во-первых, необходимо добиться экономичности внешнего дыхания (ЭВД), которая определяется PO_2 и BCO_2 , аэробными возможностями дыхания и уменьшением минутного объема дыхания (МОД) [2]. Для повышения резерва ЭВД используются физические тренировки. Оптимальное уменьшение МОД в покое достигается в результате тренировки дыхания ограничением глубины вдоха по методике В.В.Гневушева: 3-5 сек неполный вдох, свободный выдох [2]. Затем отрабатывается замедление частоты дыхания (ЧД) с помощью упражнений по задержке дыхания и ступенчатого дыхания. В сочетании с расслаблением мышц МОД еще больше снижается за счет уменьшения ЧД и дыхание автоматизируется, что позволяет

применять его всегда, в том числе и во время сна. Со временем можно замедлить ЧД до 2 в мин. В результате этого вырабатывается устойчивость к гипоксии и повышается коэффициент использования O_2 (KIO_2) [1-3]. При уменьшении ЧД от 4 до 2 в мин PO_2 и BCO_2 снижались вдвое [31]. Установлено, что длительное голодание способствует замедлению основного обмена. При этом задержки дыхания без тренировок увеличиваются в 2 раза [3]. Обследование людей в процессе голодания от 31 до 42 дней показало, что в условиях основного обмена PO_2 снижается на 29-49%, повышается устойчивость к гипоксии и KIO_2 [2]. У группы людей исследовалось снижение метаболизма под влиянием замедления дыхания и голодания после 2-3 мес тренировки 1 дыхание в мин ежедневно по 20 мин и двукратного 5-дневного голодания в условиях равнины и в горах. В результате замедленного дыхания в положении лежа МОД снижался на 38%, а после голодания – в 2-3 раза, PO_2 – на 38% [2].

Одним из приемов снижения обмена является воздействие на организм газовых сред с высоким содержанием CO_2 и пониженным O_2 [1]. Установлено, что по мере увеличения содержания CO_2 в воздухе от 3 до 6% у людей заметно понижается PO_2 , BCO_2 и ЧД. Повышение в крови концентрации CO_2 способствует утилизации O_2 в тканях (эффект Вериги-Бора), расслаблению мышц, которые переходят, отчасти, на анаэробный тип энергообмена [1, 3]. Показано, что у группы людей, помещенных в герметичную камеру, где содержание O_2 постепенно уменьшалось до 15%, а CO_2 возрастало до 5,5%, PO_2 снижалось на 61%, а BCO_2 – на 56% [1]. Установлено, что CO_2 является универсальным мощным антиоксидантом [16], замедляющим процесс старения. В опытах на взрослых позвоночных животных показано, что голодание в течение 1-2 суток вызывало активацию самообновления организма в течение 10-15 суток, а в общем такое периодическое голодание способствовало замедлению старения и продлению жизни животных [22]. В этих опытах автор использовал явление около-12-дневной ритмичности роста животных [24], связанное с резонансными биениями биоритмов. Для нас важно то, что около 12-дневные биения суточных ритмов у человека можно использовать 2 раза в месяц, применяя голодание 2-3 дня в периоды минимальной активности ритмов для углубления гипобиоза, после которых в течение 10-12 дней должно значительно возрасть самообновление организма, как и в опытах на животных [22]. Этот синхронизирующий биоритмы прием используется в высшем спорте как эффект суперкомпенсации при нагрузках и восстановлении организма для повышения выносливости и работоспособности спортсменов, а также для улучшения здоровья [4].

Приведенные данные дают основание предложить способ радикального продления жизни человека: с помощью тренировки замедления дыхания на фоне полного мышечного расслабления и дозированного голодания выработать автоматический ритм 2 дыхания в минуту и применять его в положении лежа во время 7-8 час ночного сна для замедления обмена веществ и старения.

После сна обмен будет повышаться на фоне самообновления тканей. Эти процессы следует усилить с помощью физических упражнений и автоматического дыхания, а также воздействием гипоксии-гиперкапнических газовых сред. В результате этого будут повышаться резервы организма и расширяться диапазон основного обмена, который с возрастом в норме медленно снижается.

Предложенный выше способ продления жизни, видимо, применяют некоторые йоги. Нашу страну посещал пожилой йог, который выглядел 20-летним (по описанию акад. Н.А.Агаджаняна [3]). Причину своей молодости сам йог объяснял тем, что он во время сна замедляет ЧД в 10 раз и спит 1 час. Возможно, он использует и другие приемы. Известно, что аборигены гор в условиях гипоксии достигают большой ПЖ и выглядят моложе (меньше морщин), чем долгожители равнин. Известно также, что высокогорье – эффективный способ профилактики старения.

Во многих восточных традициях не занимаются продлением жизни. Однако мастера восточных психотехник могут входить в измененное состояние сознания, при этом их организм погружается в гипобиоз [3]. Шерпы – народность в высокогорных районах Непала и Индии славятся своей выносливостью и “хладостойкостью”. Они способны провести ночь зимой на снегу при 30⁰ морозе.

Приведенные факты указывают на огромные резервные возможности человека, которые могут быть использованы для продления жизни.

Нами изучаются восточные психотехники с целью применения их для биорегуляции и активации организма, профилактики старения и продления жизни человека [12].

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. М.: Медицина. 1986. 272 с.
2. Агаджанян Н.А., Гневушев В.В., Катков А.Ю. Адаптация к гипоксии и биоэкономика внешнего дыхания. М.: Ун-т дружбы народов. 1987. 186 с.
3. Агаджанян Н.А., Катков А.Ю. Резервы нашего организма. М.: Знание. 1990. 240 с.

4. Агаджанян Н.А., Шабатура Н.Н. Биоритмы, спорт, здоровье. М. :Физк. и спорт. 1989. 208 с.
5. Бахметьев П. Рецепт дожить до XXI века //Естествознание и география. М. 1901, №8. С.1-13.
6. Башенина Н.Б. Руководство по содержанию и разведению новых в лабораторной практике видов мелких грызунов. М. :МГУ. 1975. 165 с.
7. Белоусов А.В. Роль ЦНС в контроле зимней спячки //Успехи физиол. наук. 1993. Т.24, №2. С.109-127.
8. Биологические ритмы. Т.1,2. М. :Мир. 1984. с.414, 262.
9. Борисов С.Е., Чернилевский В.Е., Васильев В.К. Влияние гипоксической гиперкапнии на нормализацию возрастных изменений у млекопитающих //Биофизические и биохимические аспекты функционирования живых систем. М. :Наука. 1989. С.106-109.
10. Вейн А.М., Хехт К. Сон человека. М. :Медицина. 1989. 272 с.
11. Демин Н.Н., Шортанова Т.Х., Эмирбеков Э.З. Нейрохимия зимней спячки млекопитающих. Л. :Наука. 1988. 136 с.
12. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Фундаментальные механизмы геропрофилактики. М. :Биоинформсервис. 2002. 464 с.
13. Заярный А.Н., Чернилевский В.Е. Возможная роль пептидов в процессах старения и самообновления //Доклады МОИП. Общая биология. М. :МОИП. 1998. С.33-36.
14. Ивантер Э.В., Ивантер Т.В., Туманов И.Л. Адаптивные особенности мелких млекопитающих. Л. :Наука. 1985. 318 с.
15. Калабухов Н.И. Спячка млекопитающих. М. :Наука. 1985. 264 с.
16. Коган А.Х., Грачев С.В., Елисеева С.В. Углекислый газ и генерация активных форм кислорода клетками разных тканей и митохондриями //Доклады АН. 1995. Т.340, №1. С.132-134.
17. Колаева С.Г. Зимняя спячка //Вестник РАН. 1993. Т.63, №12. С.1076-1081.
18. Конышев В.А. Питание и регулирующие системы организма. М. :Медицина. 1985. 224 с.
19. Короткова Г.П. Интеграционные механизмы и морфогенез //Журн. общ. биол. 1988. Т.49, №4. С.464-475.
20. Корочкин Л.И. Взаимодействие генов в развитии. М. :Наука. 1976. 280 с.
21. Оленов В.Г., Покровский А.В., Оленов Г.В. Анализ особенностей зимующих генераций мышевидных грызунов //Адаптация животных к зимним условиям. М. :Наука. 1980. С.64-69.
22. Сараев В.Г. Роль физиологически активных веществ распада в биологии животных и человека //Успехи физиол.наук. 1974. Т.5, №4. С.96-

129.

23. Сергеева Е.С., Могутов С.С. Реакция супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса на охлаждение крыс в условиях измененной газовой среды //Физиол. журн. СССР. 1983. Т.69, №9. С.1238-1243.

24. Сипачев С.Г. Ритмичность роста животных. Тюмень. :Тюменский пед. ин-т. 1970. 352 с.

25. Тимофеев Н.Н. Искусственный гипобиоз. М.:Медицина. 1987.192 с.

26. Тимофеев Н.Н., Прокофьева Л.П. Нейрохимия гипобиоза и пределы криорезистентности организма. М. :Медицина. 1997. 208 с.

27. Токин Б.П., Борисова Т.Н. Формообразовательные процессы у голодающей планарии //Вестник ЛГУ. 1975. №21. С.24-33.

28. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Экспериментальные пути продления жизни. Л. :Наука. 1988. 248 с.

29. Ченцова Н.Ю. Влияние условий развития на возрастные особенности холодостойкости грызунов //Тр. ВНИИ защиты растений. 1970. Вып.30, ч.2. С.103.

30. Чернилевский В.Е. Общебиологический подход к изучению причины старения //Биологические проблемы старения и увеличения продолжительности жизни. М. :Наука. 1988. С.21-32.

31. Эберт Д. Физиологические аспекты йоги. Спг. :Веди. 1993. 144 с.

32. Chance B., Hagihara B. Direct spectroscopic measurements of interaction of components of the respiratory chain with ATP, ADP, phosphate and uncoupling agents //Ins: Proc. of the Intern. Congr. of Biochem. Vol.5. М., :Pergamon press. 1961.P.10-43.

33. Harrison D.E. Do hemopoietic stem cells age? //Cell. Ageing. Basell. 1984. P.21-41.

34. McCay C.M. Experimental prolongation of the lifespan //Bull. N.J. Acad. Med. 1956. Vol.32. P.91.

35. Lyman C.P. Hibernation and longevity in the turkish hamster //Science. 1981. Vol.212. P.668-670.Pengelley E.T., Kelly K.H. A circadian rhythm in hibernation species of the genus Citellus, with observation on their physiological evolution //Comp. Biochem. and Physiol. 1966. Vol.19. P.603-617.

ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ КАК ГЛАВНОЕ СРЕДСТВО ПОВЫШЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Крутько В.Н., Большаков А.М., Потемкина Н.С.,
Мамиконова О.А., Пырву В.В., Розенблит С.И.

Понятие «здоровьесбережение» (ЗСБ) включает 2 элемента: представление о сущности и составных элементах здоровья как состояния человека с одной стороны, и система активного влияния общества на формирование и поддержание здоровья. Основное направление науки и практики оздоровления состоит в исследовании и поддержании здоровых условий жизнедеятельности людей и среды обитания в целях предупреждения нарушений здоровья, а также воспитании у человека заинтересованности в своём здоровье; изыскании путей и методов формирования, укрепления и сохранения здоровья индивида. Ожидаемые результаты практики ЗСБ: повышение качества жизни, улучшение демографических показателей, рост социальной активности граждан, устранение риска депопуляции, обеспечение устойчивого прогрессивного развития страны как основы благополучия каждого человека, формирование здорового общества. Эффект применения ЗОЖ может выражаться в 10-15 дополнительных годах активной здоровой жизни.

Введение.

Уже на протяжении более, чем 100 лет, продолжительность жизни населения земли неуклонно возрастает со средней скоростью порядка трех месяцев в год. Если в первой половине прошлого века этот феномен объяснялся специалистами в основном успехами гигиены и появлением эффективных средств борьбы с инфекционными заболеваниями, то, начиная со второй половины прошлого века и до настоящего времени, неуклонное повышение продолжительности жизни объясняется широким распространением среди населения принципов здорового образа жизни, а также общим улучшением уровня и качества жизни. Все это вместе получило название «здоровьесбережение».

Настоящая работа посвящена рассмотрению сути понятия здоровьесбережения и обеспечивающих его факторов.

Историческое развитие терминов.

В основе научно-практического направления «здоровьесбережение» лежит понятие «здоровье». Литературный и исторический анализ показывает, что в понятие «здоровье» в разное время разные специалисты вкладывали различный смысл [1-20].

Еще древние философы – Аристотель, Демокрит, Пифагор, Сократ, Платон, Эпикур и другие мыслители высказывали идеи гармонии физического и духовного начал человека, закладывая тем самым полноценное понятие о здоровье человека.

Идеи о том, что сохранность здоровья, хорошее физическое состояние полностью зависят от самого человека, его образа жизни и социального положения господствовали до XVIII века.

Возникновение научных разработок в области сохранения здоровья населения относится к середине XVIII в. Традиционные рекомендации по соблюдению гигиенических мер, умеренности образа жизни стали дополняться необходимостью отказа от вредных привычек и рациональностью питания.

К началу XIX в. в медицинских исследованиях превалировала установка на поиск причин болезней и объективное исследование физического тела, но распространенный в то время механистический редукционизм привел к упрощению и сужению представлений о причинах и причинных связях болезней. Дальнейшее развитие начавшейся со второй половины XIX в. процесса биомедикализации инициирует распространение и закрепление мнения о том, что проблемы сохранения здоровья – это в большей мере биологические и физиологические проблемы, чем психологические и социальные, а следовательно, они могут быть разрешены только с помощью медицинских технологий.

К началу XX века виден четкий акцент на использование ресурсов трудоспособной части населения — молодежи, что обеспечило разносторонний интерес к развитию стратегий здоровьесбережения молодого поколения.

В настоящее время все шире внедряется термин «здоровьесбережение», отражающий активное влияние на состояние здоровья с целью его сохранения.

Учитывая современное определение ВОЗ здоровья как «состояние полного физического, психического и социального благополучия», можно указать на 3 составные части здоровья: физическое здоровье, психологический комфорт и социальное благополучие. Во многом эти элементы связаны, но далеко не тождественны, так как решаются совершенно разными способами и государственными структурами [15, 18-20]. Здоровьесбережение для самого человека предполагает соответствующие ценностные ориентации индивида в соответствии с тем местом, которое он отводит своему здоровью в системе ценностей и ценностных ориентаций.

Таким образом, «здоровьесбережение» рассматривается в двух направлениях: как постоянно действующая **государственная**

политика и как технология поддержания и **укрепления здоровья** (медико-социальная и индивидуальная – ЗОЖ), включая физическое здоровье, психологический комфорт и социальное благополучие. В связи с современным повсеместным постарением населения развитых стран, это также и здоровая старость, свободная от возрастных болезней, а также новые методы профилактики и обращения старения – геропрофилактика как новая отрасль медицины [19, 20-23].

Связанные со здоровьесбережением термины и понятия

Таким образом, в основе здоровьесбережения лежит понятие «**здоровье**» как физическое, психологическое и социальное благополучие. Это – скорее конечная цель, задача, к которой стремится **здоровьесбережение** как научно-практическое и социальное направление государственной деятельности и индивидуальных ценностей и навыков.

С этими двумя основными понятиями связаны другие, отражающие саму структуру этого направления деятельности человека и общества [3, 5, 8, 11, 14, 16, 24-26].

Наиболее распространен термин «**здоровый образ жизни**» (**ЗОЖ**) – это образ жизни человека, направленный на профилактику болезней и укрепление здоровья. Таким образом, в основе здоровья лежит сформированный у человека образ, представление, претворяемое затем с ранних лет и до глубокой старости, в повседневную жизнь и позволяющий сохранять нравственное, психическое, эмоциональное и физическое здоровье, а также социальное благополучие. Здоровый образ жизни – один из важнейших факторов сохранения здоровья и благополучия, он определяет качество жизни и возможности самой полноценной жизни.

Качество жизни – другое интенсивно развиваемое направление и термин, включающий адекватность способностей человека жизненным задачам и психо-эмоциональную удовлетворенность жизнью.

Здоровьесберегающая среда – это окружающая природная и социальная среда, способствующая достижению личности полноценного формирования и содействующая ее физическому, духовному и социальному благополучию. Благополучие жизни человека достигается при гармоничном сочетании природного (экологического), социального, экономического, физического, интеллектуального, карьерного, эмоционального и духовного элементов.

Под **здоровьесберегающей образовательной технологией** понимается система государственного, семейного и личностного

(само)воспитания, создающая максимально возможные условия для сохранения, укрепления и развития духовного, эмоционального, интеллектуального, личностного и физического здоровья всех субъектов образования. Эта система направлена прежде всего на образование детей и молодежи и опирается на использование данных мониторинга состояния здоровья учащихся; учет особенностей их возрастного развития; создание благоприятного эмоционально-психологического климата в процессе реализации технологии; использование разнообразных видов здоровьесберегающей деятельности учащихся, направленных на сохранение и повышение резервов здоровья и работоспособности.

Компоненты здоровьесберегающей технологии

Выделяются различные компоненты здоровьесберегающей технологии [2-4, 8-11, 13-15, 17-21, 25, 27-42].

Аксиологический компонент, проявляющийся в осознании высшей ценности своего здоровья, убежденности в необходимости вести здоровый образ жизни, который позволяет наиболее полно осуществить намеченные цели, использовать свои умственные и физические возможности.

Гносеологический компонент, связанный с приобретением необходимых для процесса здоровьесбережения знаний и умений, познанием себя, своих потенциальных способностей и возможностей, интересом к вопросам собственного здоровья и побуждающий к заботе о своем здоровье.

Здоровьесберегающий компонент, включающий систему ценностей и установок, которые формируют систему гигиенических навыков и умений, необходимых для нормального функционирования организма.

Эмоционально-волевой компонент, отвечающий за проявление психологических механизмов (эмоциональных и волевых), формирующих такие качества личности, как организованность, дисциплинированность, долг, честь, достоинство – качества, которые обеспечивают функционирование личности в обществе, сохраняют здоровье как отдельного человека, так и всего коллектива.

Экологический компонент, позволяющий внести в содержание здоровьесберегающего воспитания формирование умений и навыков адаптации к экологическим факторам.

Физкультурно-оздоровительный компонент, направленный на освоение личностно важных жизненных качеств, повышающих общую работоспособность, а также навыков личной и общественной гигиены.

Таким образом, в современном мире здоровье перестает быть только личной проблемой конкретного человека. Такие понятия как «здоровьесберегающие технологии» и «формирование здорового и безопасного образа жизни» прочно входят в жизнь каждого человека, а также в воспитательно-образовательный процесс.

Развитие направления здоровьесбережения в России

Идея нового направления научно-исследовательской и практической деятельности как о качестве учения о здоровье здоровых людей – о методах формирования, укрепления и сохранения здоровья чело-века была сформулирована и обоснована выдающимся отечественным учёным, профессором И.И. Брехманом в 1980–82 годах [2, 24]. Он впервые обратил внимание на то, что здоровье человека, как самостоятельный предмет изучения, оказалось вне поля деятельности медицины и системы здравоохранения, которые, на самом деле, больше заняты борьбой с болезнями и их последствиями, решением задач по снижению заболеваемости населения, чем изысканием возможностей укрепления здоровья человека. Эти работы были встречены с большим интересом представителями различных направлений научно-практической деятельности, в частности, медиками-клиницистами, гигиенистами, организаторами здравоохранения, а также социологами, физиологами, психологами, педагогами, курортологами, диетологами, специалистами по физической культуре и спорту и составили основу нового научно-практического направления о формировании и поддержании здоровья человека – «валеология» [1, 2, 4-6, 24, 25, 34, 42, 44]. Отмечая большое значение возникновения валеологии в качестве нового и перспективного междисциплинарного научного направления, академик В.П. Казначеев назвал это новое направление прорывом российского интеллекта в науках о человеке. С 1996 года валеология была официально утверждена как учебная дисциплина и включена в Государственный образовательный стандарт высшего профессионального образования. Были утверждены специальности «Врач-валеолог» и «Педагог-валеолог», и целый ряд вузов вскоре получили лицензию на подготовку специалиста – валеолога. Тем самым, открывались хорошие перспективы для плодотворной работы по реализации новых возможностей на пути укрепления здоровья населения и, прежде всего, для решения задач по оздоровлению молодого поколения.

С начала 2000-х годов происходит вытеснение валеологии из теории и практики оздоровительной деятельности, как по линии образования и воспитания молодого поколения, так и по линии

здравоохранения, гигиены и профилактической медицины, хотя это и происходило на фоне постоянно декларируемой государственной заинтересованности в решении проблем укрепления здоровья населения. Постепенно вводятся термины «здоровьесбережение», а также «здоровый образ жизни».

Предмет, цели и задачи науки о здоровьесбережении

У научно-практического направления «здоровьесбережение», как у науки об индивидуальном, персонифицированном здоровьесбережении и государственной системе поддержания здоровья, имеется свой конкретный предмет исследования и свой объект изучения, оно располагает также свойственными именно ей методами исследования и имеет вполне конкретный социальный заказ – назревшую необходимость выработки и распространения научно обоснованных рекомендаций – как по укреплению здоровья каждого человека в отдельности, так и по оздоровлению населения страны в целом [3, 5, 6, 13, 16-18, 29, 19, 36, 39, 41].

По **направлениям**, наука об индивидуальном персонифицированном здоровьесбережении, может быть представлена как теоретическая, экспериментальная, клиническая, реабилитационная, профилактическая, социальная и др.

По **применению**, это общая, коммунальная, профессиональная, радиационная; возрастная – гигиена детей и подростков, гигиена пожилых людей; гигиена питания, и др.

По **научной составляющей**, это – биологическая, экологическая, педагогическая, психологическая, культурно-оздоровительная, и др.

Основное направление науки и практики оздоровления: исследование и поддержание здоровых условий жизнедеятельности людей и среды обитания в целях предупреждения нарушений здоровья; воспитание у человека заинтересованности в своём здоровье; изыскание путей и методов формирования, укрепления и сохранения здоровья индивида.

Основная концепция, доктрина научно-практической деятельности: человек в оптимальных условиях жизнедеятельности и среды обитания, человек и его здоровье; формирование активной жизненной позиции и здорового образа жизни (ЗОЖ) как основы здоровья.

Объект изучения: практически здоровый (не больной) человек.

Предмет изучения: здоровые условия жизнедеятельности людей и оптимальные для здоровья людей характеристики среды обитания; здоровье человека и его резервы, факторы формирования здоровья человека и методы распространения ЗОЖ.

Методы исследования и практика их применения: методы исследования, создания и поддержания оптимальных для здоровья условий жизнедеятельности людей и среды их обитания; методы исследования резервов здоровья, изучения возможностей их углубления и сохранения; методы воспитания человека, приверженного ценностям ЗОЖ, принципам укрепления и сбережения своего здоровья.

Цели научно-практической деятельности: укрепление здоровья человека путём привития ему заинтересованности в следовании правилам ЗОЖ и в их распространении среди окружающих людей.

Ожидаемые результаты: повышение качества жизни, улучшение демографических показателей, рост социальной активности граждан, устранение риска депопуляции, обеспечение социального прогресса и устойчивого прогрессивного развития страны как основы благополучия каждого человека, формирование здорового общества.

Исходя из вышеизложенного, в настоящих условиях персонафицированное здравосбережение должно развиваться как наука, безусловно, достойная общественного признания и заслуживающая внедрения в практику, широкого применения её результатов.

Оно должно развиваться не только как социально востребованное и перспективное научное направление, но также и как социально значимая учебная дисциплина, направленная на оздоровление населения через систему образования, на формирование культуры здоровья, направленная на воспитание у человека осознанной, настоящей приверженности идеалам здоровья и ценностям здорового образа жизни.

Особенности и направления здоровьесбережения молодежи.

Соответствующее образование необходимо для формирования у детей, подростков и молодёжи определённого уровня знаний норм морали и нравственности, для осознания ими основных жизненных ценностей человека, среди которых одной из наиболее важных ценностей является здоровье [11-13, 16-18, 28-31, 34, 36, 37, 41, 42].

Задачами такого образования является формирование:

- мотивации быть здоровым;
- иммунитета (устойчивости) к негативным влияниям социальной среды;
- широкого кругозора и стройного научного мировоззрения, характеризующегося осмысленной оценкой реальных жизненных ценностей и приоритетов, с осознанием своего места в жизни, своих возможностей, задач и перспектив;

– стремления к своему развитию, побуждение интереса к познанию, к максимальной реализации своих способностей;

– активной жизненной позиции, нацеленной на саморазвитие и самореализацию личности; прочных морально-нравственных основ личности;

– широкого круга интересов, увлечений, устремлений; интереса к занятиям физической культурой и спортом;

– формирование таких социально востребованных качеств личности, как активность, альтруизм, коллективизм, коммуникабельность, честность, ответственность, чуткость, отзывчивость и неравнодушное отношение к окружающему; патриотизма, гражданственности, интеллигентности.

Необходима разработка современной концепции образования, построенной на принципах гуманизации и развивающего обучения, которые помогли бы каждому человеку максимально полно реализовать свой личностный потенциал и могли бы способствовать превращению страны в социально здоровое и преуспевающее государство.

С медико-биологической позицией это – регулярные занятия физкультурой и спортом, регулярные диспансерные осмотры и своевременное использование всех средств профилактической медицины.

Формирование культуры ЗОЖ предполагает работу в трёх направлениях:

1. Укрепление и сохранение здоровья.

2. Прививание навыков ЗОЖ.

3. Способствование формированию физической культуры.

Задачи по формированию ЗОЖ:

- формировать представления о том, что быть здоровым – хорошо, о некоторых признаках здоровья;

- воспитывать навыки здорового поведения,

- любить двигаться,

- есть больше овощей, фруктов;

- мыть руки после каждого загрязнения;

- быть доброжелательным;

- больше бывать на свежем воздухе;

- соблюдать режим;

- помочь овладеть устойчивыми навыками поведения;

- развивать умение рассказывать о своем здоровье, здоровье близких;

- вырабатывать навыки правильной осанки

- обогащать знания детей о физкультурном движении в целом;

- развивать художественный интерес, эстетический вкус.

Особенности и направления здоровьесбережения работоспособных лиц.

В конечном счете, государство заинтересовано, прежде всего, в поддержании высокого уровня здоровья как основы работоспособности лиц среднего возраста – трудового потенциала страны [1, 3, 7, 9, 11, 15, 17, 19, 21, 24, 30, 31, 33, 35]. Для них важны, прежде всего, социально-гигиенические мероприятия связанные с профессией, а также создание условий и мотиваций для занятий физкультурой и спортом.

Эффективность здоровьесбережения во многом определяется степенью санитарно-гигиенической грамотности индивида, включающей участие в периодических медицинских осмотрах, частота и поводы обращений к врачу, владение информацией по вопросам организации рационального питания, режима жизнедеятельности. В ситуации хронической болезни эффективное здоровьесбережение характеризует достаточная комплаентность пациента, выполнение врачебных рекомендаций.

Важнейшее значение при этом отводится формированию здоровьесберегающей среды, это – окружающая и социальная среда, способствующая достижению личности полноценного формирования и содействующая ее физическому, духовному и социальному благополучию. Благополучие жизни человека достигается при гармоничном сочетании социального, физического, интеллектуального, карьерного, эмоционального и духовного элементов.

Особенности и направления здоровьесбережения пожилых.

Спецификой большинства методик поддержания здоровья представителей старшей возрастной группы является гармоничное сочетание заботы о духовной и телесно-ориентированной составляющих жизни, что наблюдается практически во всех обществах.

Так, еще в Древней Греции, правильный образ жизни, в основании которого лежит умеренность и уравновешенность, привычка к физической, социально-психологической и духовно-нравственной соразмерности, считался необходимым условием и базисом воспитания с самого раннего детства. Особое внимание при воспитании детей уделялось личной гигиене, физическим упражнениям и закаливанию. В пожилом возрасте рекомендации относились к соблюдению диеты, умеренным физическим упражнениям, массажу и водным процедурам.

Идеи гармонии физического и духовного начал человека высказывали Аристотель, Демокрит, Пифагор, Сократ, Платон, Эпикур и другие мыслители. Создание благоприятных условий существования

для достижения человеком здоровой старости рассматривалось в трудах Сенеки. При этом важную роль, наряду с наследственностью, играет сочетание различных видов деятельности, таких, как чтение книг, пешие прогулки, физические упражнения, творчество и осмысление опыта.

В трудах философа эпохи Возрождения М. Монтеня делается акцент на активизации интеллектуальной деятельности пожилого человека для сохранения здоровья, так как процесс развития человека осуществляется на протяжении всей его жизни в пылливой погоне за знаниями. Идеи о том, что сохранность здоровья, хорошее физическое состояние в пожилом возрасте полностью зависят от самого человека, образа жизни и социального положения господствовали до XVIII в.

Возникновение научных разработок в области сохранения здоровья пожилого населения относится к середине XVIII в. Традиционные рекомендации по соблюдению гигиенических мер, умеренности образа жизни стали дополняться необходимостью отказа от вредных привычек и рациональностью питания.

К началу XIX в. в медицинских исследованиях превалировала установка на поиск причин болезней и объективное исследование физического тела, но распространенный в то время механистический редукционизм привел к упрощению и сужению представлений о причинах и причинных связях болезней. Дальнейшее развитие начавшейся со второй половины XIX в. процесса биомедикизации инициирует распространение и закрепление мнения о том, что проблемы сохранения здоровья в пожилом возрасте – это в большей мере биологические и физиологические проблемы, чем психологические и социальные, а следовательно, они могут быть разрешены только с помощью медицинских технологий.

Современное развитие фундаментальной геронтологии и ее практического аспекта – антивозрастной медицины, успехи профилактической медицины и геропротекции открывают новые возможности для сохранения и восстановления здоровья пожилых, для сдерживания самого процесса старения, а также для обращения ряда его проявлений – физической и психической работоспособности, эмоциональной и психологической удовлетворенностью жизни, повышению качества жизни до уровня молодых [21-23, 32].

Факторы здоровья и их использование в здоровьесбережении.

По оценке ВОЗ, факторы, определяющие индивидуальное здоровье человека, включают: наследственность – 20%, экологию – 20%, медицину – 7-8% и ЗОЖ – 52-53%.

Аналогично, учет распределения факторов риска при различных заболеваниях и травмах (таблица 1) выявляет ту же картину.

Таблица 1. Распределение факторов риска при различных заболеваниях и нарушениях (в %, по И.И. Голициной, Т.В. Карасевой, 1996).

Заболевание	Неблагоприятный фактор			
	Образ жизни	Генетика	Внешняя среда	Медицинское обеспечение
ИБС	60	18	12	10
Опухоли	45	26	19	10
Диабет	35	53	2	10
Пневмония	19	18	43	20
Цирроз печени	70	18	9	3
Суицид	55	25	15	3
Травматизм	65	3	27	5

Из таблицы следует, что из всех приведенных заболеваний и нарушений, дающих более 90% смертельных исходов, лишь в двух случаях (диабет, пневмония) решающим фактором риска является не образ жизни. Это, с несомненностью, показывает значение социальных условий и поведения человека в сохранении здоровья (ЗОЖ) и роли государства и ответственности самого человека в решении этой проблемы.

Медицинское обслуживание оказывается важным лишь для инфекционных процессов. Таким образом, медицина играет минимальную роль среди факторов, определяющих здоровье человека. Оценить **фактор медицины** в уровне и прогнозе индивидуального здоровья, по данным анкетирования, можно по:

- индивидуальной доступности качественных медицинских услуг;
- частоте и полноте проводимой диспансеризации;
- использованию дополнительных мед. услуг специалистов;
- наличию хронических заболеваний и успешности их лечения.

Внешняя среда ответственна также за инфекционные процессы и, в определенной мере, травматизм (хотя дисциплина на дорогах скорее тоже относится к ЗОЖ).

Оценить **влияние внешней среды** на здоровье можно по:

- экологическим факторам (экологическая карта местности, экология дома);

– социально-экономическое положение человека (доход на члена семьи, доступность жилья, социальных услуг, уровень образования и удовлетворенность работой);

– социально-организационным факторам (уровень ДТП, общая моральная атмосфера в обществе, социальная справедливость распределения доходов и пр.);

– самооценкой качества жизни.

Генетика определяет только развитие диабета, и в значительной меньшей мере – предрасположенность к опухолям и психическим расстройствам. Оценить роль ее можно по:

– анкетам: семейному анамнезу (заболеваемость родителей и родственников);

– данным медицинских карт (выявленные заболевания и предрасполагающие факторы: уровень сахара крови, липидный профиль и др.);

– данные специального генетического исследования (ПСА-антиген и т.п.).

Образ жизни оказывается наиболее важным фактором здоровья и определяющим для цирроза печени (алкоголизм); сердечно-сосудистых заболеваний (образ питания и психо-эмоциональный привычный тип реагирования); травматизма (дисциплина на дорогах) и суицид (духовное, моральное и психо-эмоциональное развитие). Не малую роль играет также образ жизни в развитии диабета (тип питания, а развитии опухолей его значение значительно выше любых других факторов (тип питания и бытовые наркомании). Даже в случае инфекционных заболеваний роль образа жизни уступает только роли внешней среды (эпидемии и социальные условия).

Из этого анализа хорошо видны основные факторы здоровья, определяющие до 90% смертности населения.

Это прежде всего, образ жизни:

– неполноценное и некачественное, нерегулярное питание (ИБС, опухоли, диабет);

– бытовые наркомании (цирроз печени, опухоли, ИБС);

– низкая самодисциплина и малая ответственность за свои поступки (травматизм, но и провоцирует бытовые наркомании, питание и духовно-моральный дисбаланс);

– неусвоенные правила ЗОЖ (личная и общественная гигиена, закаливание и пр., ответственные за инфекции).

Взаимоотношения между частными факторами ЗОЖ и основными причинами смерти, можно иллюстрировать рисунком 1.

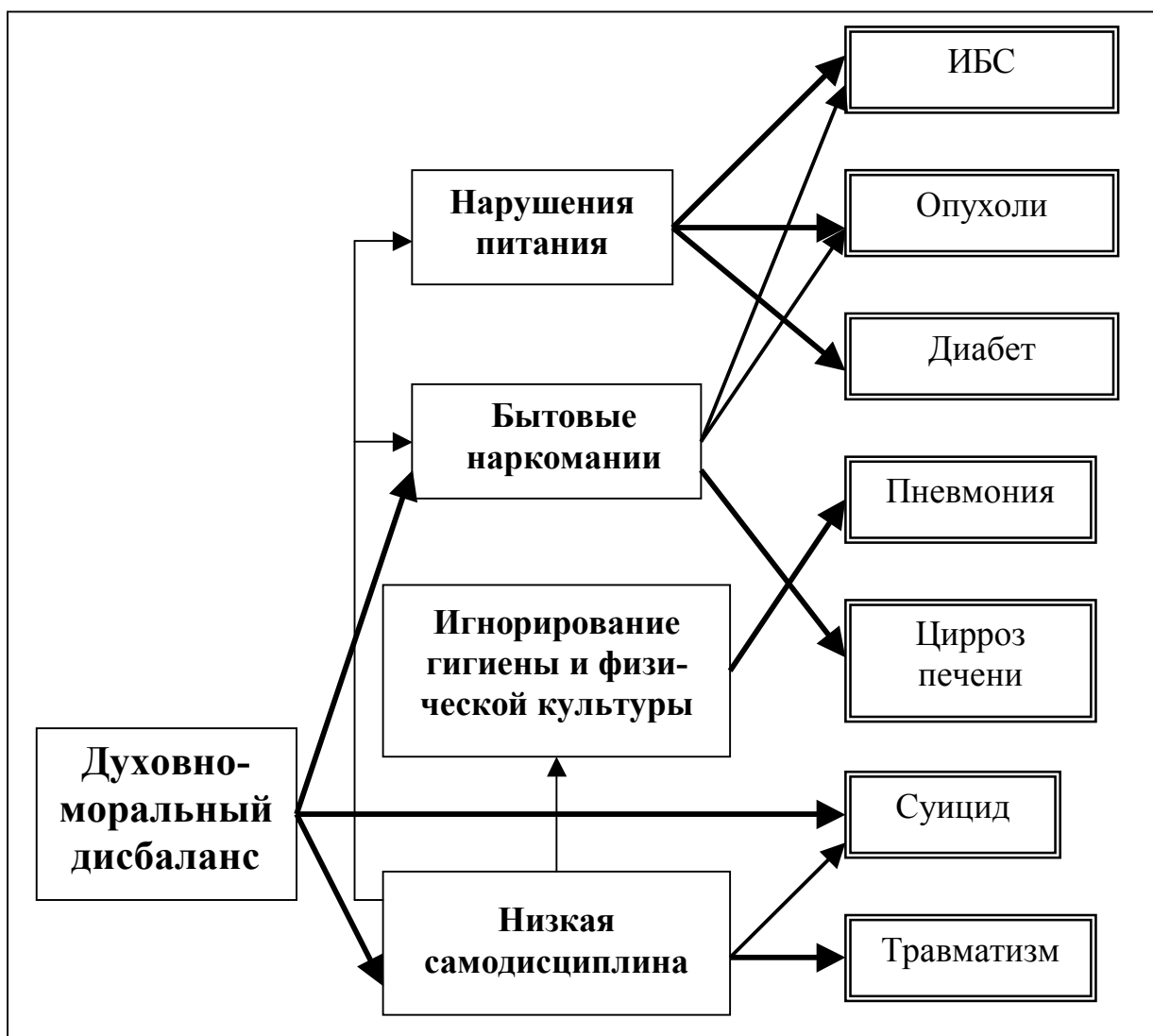


Рисунок 1. Факторы ЗОЖ, играющие роль в генезе и профилактике основных причин смерти.

Из этого видно, что на первом месте среди факторов здоровья стоит правильное питание. Для полного учета правильности питания, однако, следует рассчитывать достаточность питания по основным нутриентам, прежде всего витаминам и микроэлементам, используя разработанные компьютерные системы анализа и подбора. На втором месте стоят бытовые наркомании, ухудшающие также и нарушения здоровья, связанные с нарушениями питания.

В то же время, оба эти фактора являются отражением низкой самодисциплины и игнорированием правил ЗОЖ, что, фактически, являются отражением главного фактора: духовно-морального дисбаланса.

Таким образом, духовно-моральные качества оказываются определяющими для ЗОЖ, что приводит к представлениям о

важности правильности обучения и общей культуры в формировании индивидуального здоровья.

Сходные выводы можно получить при анализе вторичных, частных факторов, определяющих здоровье: факторов риска.

Факторы риска заболеваний — это условия, отрицательно влияющие на здоровье. Непосредственная причина заболевания (этиологические факторы) прямо или опосредовано воздействует на организм, вызывая в нем патологические изменения. Этиологические факторы могут быть бактериальными, физическими, химическими, социальными и т.д. Чаще всего развитие болезни вызвано сочетанием факторов риска и непосредственных причин заболевания, поэтому трудно бывает выделить непосредственную причину болезни.

Различают факторы риска первичные и вторичные.

К **первичным** относятся факторы, непосредственно отрицательно влияющие на здоровье: нездоровый образ жизни, загрязнение окружающей среды, отягощенная наследственность, неудовлетворительная работа служб здравоохранения и т.д.

К **вторичным** факторам риска относятся заболевания и нарушения, которые отягощают течение других заболеваний: сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия и т.д. Каждое из таких заболеваний в той или иной степени сказывается на деятельности как отдельных функциональных систем, так и всего организма в целом.

Среди них отдельно выделяют **большие факторы риска**, т.е. являющиеся общими для самых различных заболеваний: курение, гипокинезия, избыточная масса тела, несбалансированное питание, психоэмоциональные стрессы и т.д. Достаточно подробная классификация факторов, влияющих на индивидуальное здоровье, в положительную или отрицательную сторону (Таблица 2).

Факторам мироощущения отводится главенствующая роль; в то же время, само мироощущение зависит от сформированного образованием, наглядным примером и условиями жизни, психо-эмоционального и духовного-морального состояния и в не малой роли зависит от социально-экономического положения и культурного уровня.

Так как это чисто образовательные и государственно-общественные функции, то важнейшими оказываются факторы на ступень ниже, но позволяющие реализовать ЗОЖ и в недостаточно комфортных условиях жизни. Это — установка на физическое здоровье, желание которого как раз и приводит большую часть населения к обращению к ЗОЖ. Для этого следует делать установку на:

Таблица 2. Факторы, положительно и негативно влияющие на индивидуальное здоровье.

Факторы	Положительные	Отрицательные
Мироощущение		
Цели в жизни	Ясные, позитивные	Отсутствуют или неясные, грубые
Оценка своих достижений, места в жизни (самооценка)	Удовлетворенность, чувство благополучия	Неудовлетворенность, синдром «неудачника»
Настрой на долгую, здоровую жизнь	Сформирован	Отсутствует
Доминирующее настроение (эмоциональное состояние)	Эмоциональная гармония	Отрицательные эмоции, фиксация на стрессовых состояниях
Уровень культуры: общей, духовной, нравственной, физической	Высокий	Низкий
Менталитет здоровья	Сформирован	Отсутствует
Уровень культуры здоровья, в т.ч. осознанное отношение	Высокий Сформировано	Низкий, отсутствует Не сформировано
Отношение к здоровью		
Место здоровья в иерархии ценностей и потребностей	Приоритетное	Иные приоритеты (вещизм, карьера в ущерб здоровью)
Уровень знаний о сохранении здоровья	Высокий, стремление к повышению дальше	Низкий, отсутствие стремления к образованию в области ЗОЖ
Стиль жизни, в т.ч. Социально-полезная жизнь, Оздоровительная	Здоровый Любимая работа Оптимальная	Нездоровый Неудовлетворенность Отсутствует или недостаточна
Самоконтроль	Оценивает свое состояние	Отсутствует, игнорирование
Профилактика заболеваний	Постоянная, эффективная	Случайная, неэффективная
Отношение к нормам ЗОЖ	Соблюдение, привычка	Отсутствует, вредные привычки

Режим труда и отдыха	Четкий, рациональный	Беспорядочный
Питание	Полноценное	Некачественное
Вес	Нормальный	Избыточный или недостаточный
Диспансеризация	Регулярная	Несвоевременная
Состояние		
Показатели здоровья	Соответствуют возрасту	Не соответствуют
Адаптационный потенциал	Достаточный, тренирован	Недостаточный, детренирован
Наследственность	Неотягощенная	Отягощенная
Заболевания	Отсутствуют	Хронические и острые часто
Социально-политические	Благоприятные	Неблагоприятные
Условия жизни		
Экономические	Достаточные	Недостаточные
Экологические	Благоприятные	Неблагоприятные
Стрессовые нагрузки	Умеренные	Чрезмерные
Отношения в семье	Здоровые	Проблемные
Воспитание детей	С установкой на здоровье	Вопреки нормам ЗОЖ
Влияние на детей окружающих (педагоги, родители)	Пример поведения и ЗОЖ	Отрицательные примеры и пренебрежение ЗОЖ
Круг общения	Приятный, здоровый	Нездоровый или недостаток общения, одиночество
Общественная оценка личности и деятельности	Положительная, одобрение, поддержка	Негативная, социальная изоляция, отсутствие поддержки окружения

– образ правильного питания, к чему, как правило, очень благосклонно относятся все; для этого существуют компьютерные программы оценки и нормализации рациона питания;

– правильный режим физических нагрузок; как правило, начинающие увлекаются избыточными нагрузками и быстро бросают их не получив эффекта; для этого существуют компьютерные программы оценки физического состояния и выбора физических нагрузок с контрольными цифрами ЧСС, АД, ЧД и установкой на приятность проведения физических нагрузок;

- аутопсихотерапевтические и иные методики анти-стрессовых мероприятий, к которым также проявляется всегда большой интерес;
- для старших возрастов необходима оценка степени и особенностей старения, что удобно осуществлять адаптированными программами определения биологического возраста; также следует давать рекомендации геропрофилактического ряда и профилактики возрастных заболеваний.

Все эти меры формирования благоприятных факторов здоровья нужно дополнять пропагандой запрета бытовых наркоманий и стимулированием культурных интересов.

Отдельно ставится задача своевременно мониторировать состояние физического здоровья и при выявлении предболезненных состояний и, тем более, начальных признаков хронических заболеваний, своевременно настаивать на обращении к врачу.

Взаимоотношения и последовательность формирования факторов здоровья представлены на рисунке 2.

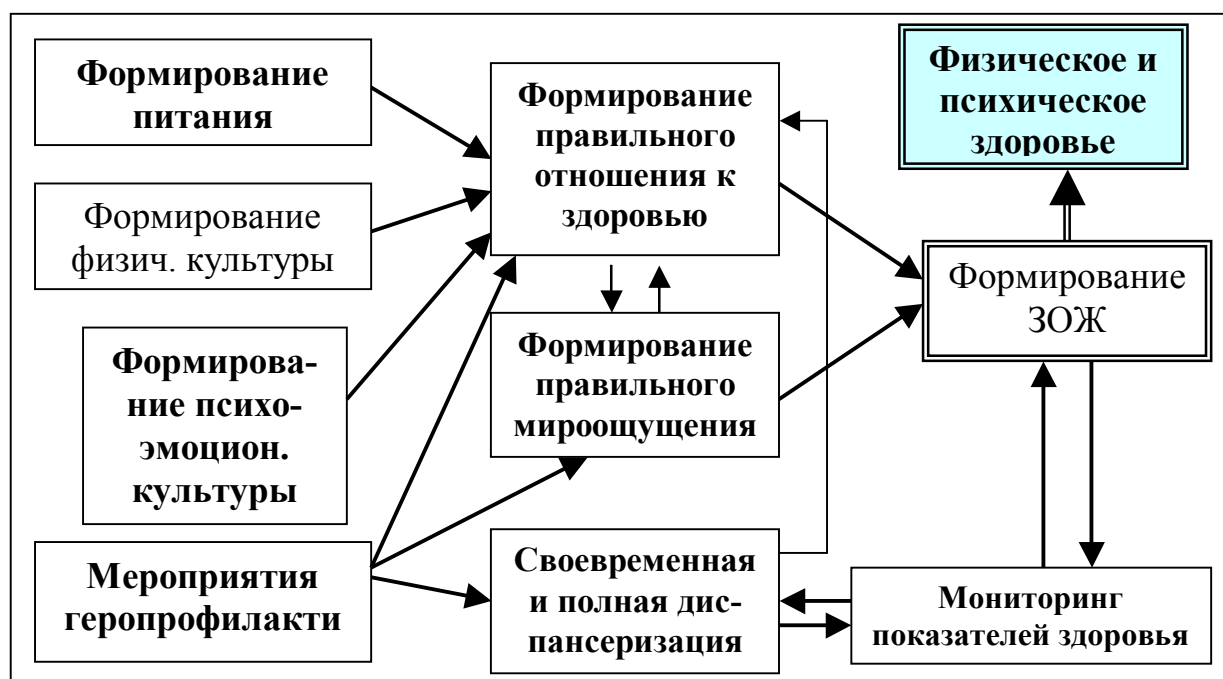


Рисунок 2. Взаимоотношения и последовательность формирования факторов здоровья.

Заключение.

Исторически изменялись содержание понятия «здоровье» и связанные с ним термины и области знаний. В настоящее время наиболее широким и общепринятым является понятие «здоровье-сбережение», которое включает 2 элемента: представление о сущности и составных элементах здоровья как состояния человека с

одной стороны, и, с другой стороны – система активного влияния общества на формирование и поддержание здоровья.

Основное направление науки и практики ЗСБ: исследование и поддержание здоровых условий жизнедеятельности людей и среды обитания в целях укрепления здоровья и профилактики заболеваний; воспитание у человека заинтересованности в собственном здоровье; поиск путей и методов формирования, укрепления и сохранения здоровья индивида.

В связи с этим, основная концепция, доктрина научно-практической деятельности здоровьесбережения – это человек в оптимальных условиях жизнедеятельности и среды обитания, человек и его здоровье; формирование активной жизненной позиции и здорового образа жизни (ЗОЖ) как основы здоровья.

Ожидаемые результаты практики ЗСБ: повышение качества жизни, улучшение демографических показателей, рост социальной активности граждан, устранение риска депопуляции, обеспечение социального прогресса и устойчивого прогрессивного развития страны как основы благополучия каждого человека, формирование здорового общества.

Эффект грамотного применения ЗОЖ может выражаться в 10-15 дополнительных годах активной здоровой жизни; при этом оценки по многим странам мира показывают, что увеличение продолжительности жизни населения страны на 1 год приводит к увеличению ВВП на 4%.

Список литературы.

1. Бахтин Ю. К. Валеология – наука о здоровье: тридцать пять лет на трудном пути становления // Молодой учёный. – 2015. – Т. 17. – С. 36.
2. Брехман, И.И. Философско-методологические аспекты проблемы здоровья человека // Вопросы философии, 1982, № 2. – С.48–53.
3. Медик В. А., Юрьев В. К. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. 3 е изд. М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. . – 288 с.
4. Апанасенко, Г.Л. Валеология: теоретико-методологические основы // Здоровье человека. Материалы VII Международного научного конгресса валеологов. /Под ред. проф. В.В. Колбанова. – СПб.: Изд-во СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2014. – С. 13–18.
5. Вайнер, Э.Н. «Культура здоровья» как правопреемница специальности «Валеология» в профессиональном педагогическом образовании // Материалы 3-го Международного конгресса валеологов. /Под ред. проф. В. В. Колбанова. – СПб.: Санкт-Петербургская Академия последипломного педагогического образования, 2002. – С. 36–37.

6. Колбанов, В.В. Учение о здоровье и валеология: от замыслов до реалий // Здоровье человека. Материалы VII Международного научного конгресса валеологов/ Под ред. проф. В.В. Колбанова. – СПб.: Изд-во Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2014. – С. 3–7.

7. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П., Чурилов Р. Л. Быть здоровым или иметь здоровье? Сообщение II. Общественная медицина и её экономические основы //Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. – 2013. – №. 2. – С. 21-30.

8. Пушкин А.С., Стрельникова Г. Что такое психологическое здоровье? //Челябинск. – 2015. – 220 с.

9. Решетников М. М. Психическое здоровье населения современные тенденции и старые проблемы //Национальный психологический журнал. – 2015. – №. 1 (17). – С. 9-15.

10. Сусликов В.Л., Толмачева Н.В., Маслова Ж.В. Эколого-физиологическое и философское обоснование причинно-следственных связей процесса «здоровье-атеросклероз»// Фундаментальные исследования. – 2015. – №. 1-3. – С. 609-613.

11. Шарабчиев Ю.Т. Общественное здоровье нации и индивидуальное здоровье личности //Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2015. – №. 3 (15). – С. 88-107.

12. Аюшиева С. Б., Кузнецова Л. В. Влияние здорового образа жизни студенческой молодежи на физическое и духовно-нравственное развитие //Современные проблемы образования, физического воспитания и здоровья молодежи: сборник научных трудов. – 2015. – С. 68.

13. Морозов А. П., Паначев В. Д., Фазлеев М. Т. Формирование здорового образа жизни студентов: социологический подход //Отв. Ред. Сукиасян А.А. 2015. – С. 163.

14. Петрова Н. Ф. Здоровье человека как многоаспектный феномен //Мир науки, культуры, образования. – 2015. – №. 1 (50). – С.113-114.

15. Богатова О. В. Государственная политика в области здорового питания //Молодой учёный. – 2015. – Т. 3. – С. 138.

16. Капалыгина И.И. Здоровьесбережение как предметная область педагогической науки Давыдова С.А. Готовность педагога по физической культуре к здоровьесберегающей деятельности//Теория и практика общественного развития. 2014. – № 20. – С. 185-191

17. Саломатин А.Г., Свиначенко В.Г., Саломатина Е.Б. Здоровьесбережение как ценность и продукт формирования культуры самостоятельной работы личности//Психология, социология и педагогика. 2015. – № 9 (48). – С. 32-40.

18. Чернышева Ф.А., Ахметшина Э.И., Чухалдина Ф.А. Здоровьесбере-жение как компонента безопасности жизнедеятельности

личности// Эффективные системы менеджмента – стратегия успеха. 2014. – Т.1. – № 4. – С. 70.

19. Арстангалиева З.Ж., Чернышкова Е.В., Андриянов С.В. Здоровье-сбережение пожилых людей как проблема социологии медицины (обзор) //Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т. 10. № 4. С. 670-674.

20. Гаврилов М.А., Донцов В.И., Мальцева И.В. Анти-возрастная медицина: практический курс. М.: Цифровичек. 2013. – 200 с.

21. Донцов В.И., Крутько В.Н., Труханов А.И. Медицина анти-старения: фундаментальные основы. М.: URSS. – 2010. – 680 с.

22. Крутько В.Н., Донцов В.И., Мамиконova О.А., Пырву В.В., Розенблит С.И. Диагностика старения и биологический возраст в медицине антистарения//Медицинские новости. – 2015. – № 2 (245). – С. 25-31.

23. Khalyavkin A.V., Krutko V.N. Plasticity of aging via external influences // Rejuvenation Res. – 2011. – Vol. 14. – N 1. – P. 24-30.

24. Брехман, И.И. Валеология – наука о здоровье. – 2-е издание, переработанное и доп. – М.: Физкультура и спорт, 1990. – 208 с.

25. Вайнер, Э.Н. Валеология: Учебник для вузов. – М.: Флинта: Наука, 2011 (9-е издание, переработанное). – 448 с.

26. Артюхов И.П., Медведева Н.Н., Николаев В.Г. и др. К вопросу о методологии оценки здоровья населения // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. XCIV, – № 4. – С. 522-526.

27. Козин А.М. Теоретическое осмысление психологических аспектов самореализации личности в сфере здоровьесбережения. Вестник ЮУрГУ. Серия: Образование // Педагогические науки. 2011. – Т.13. – С. 28–35.

28. Митрофанов А.Н. Социально-гигиеническая характеристика меди-цинской активности родителей //Здравоохранение РФ. 1990. № 11. С. 29–32.

29. Попович А.П. Семья – как основа воспитания здорового образа жизни человека//Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2014. – № 12-3. – С. 204-207.

30. Амлаев К. Неравенство в здоровье, приверженность лечению и медицинская грамотность населения. – Litres, 2015. – 12 с.

31. Позднова Ю.А. Факторы формирования социальных стереотипов медицинской активности городского населения // Автореф. дис. ... канд. социол. наук. Волгоград, 2013. – 23 с.

32. Грекова Т.И., Крутько В.Н. Новая позитивная психология в геронтоцентрах России. М.: «ИП Мархотин П.Ю.». – 2015. – С.44-80.

33. Скальный А. Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие. – Litres, 2015. – 270 с.

34. Науменко Ю. В. Здоровье, здоровый образ жизни и индивидуальная физическая культура //Валеология. – 2015. – №. 2. – С. 92-101.
35. Калюжнова И. Здоровье нервной системы. – Litres, 2015. – 220 с.
36. Бойченко Я.С. Здоровьесбережение современной молодежи. Харьков. 2013.–195 с.
37. Михайлов Н. Г. К вопросу оценки культуры здоровья в системе непрерывного физического воспитания //Ученые записки университета им. ПФ Лесгафта. – 2012. – Т. 91. - С.105-110.
38. Абюроскина О.В., Силина Е.В. Социальные представления о здоровье и образе жизни работников медицинской отрасли //В мире научных открытий. – 2015. – №. 1. – С. 344-363.
39. Смиронова И.Е. Профессиональное выгорания и здоровьесбережение в трудовой деятельности//Теоретические и прикладные аспекты современной науки. 2014. – № 2-2. С. 52-54.
40. Мороз В.Н. Перспективы сетевого взаимодействия образовательных учреждений в создании системы здоровьесбережения обучающихся// Мир образования – образование в мире. 2014. – № 4. – С. 48-56.
41. Горнева Е.А., Загребельная Е.А. К вопросу о применении здоровьесберегающих технологий в образовании//Теоретические и прикладные аспекты современной науки. 2014. – № 1. – С. 115-118.
42. Куличенко Р.М., Логинов А.В. Валеологическая культура социального работника: сущность, содержание, доходы//Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки. 2014. – № 11(139). – С. 49-56.
43. Абишева, З.С., Исакова У.Б., Айхожаева М.Т. и др. Валеологическое образование в Казахском национальном медицинском университете // Валеология: научно-практический журнал. 2014, № 4. – С. 23–25.
44. Колбанов, В.В. Валеологический практикум: Учебное пособие. 3-е издание, исправленное и дополненное. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2011. – 224 с.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр
<i>Донцов В.И., Крутько В.Н.</i> Геропротекторы – системный взгляд: классы, возможности и перспективы.....	3
<i>Донцов В.И., Чернилевский В.Е., Новоселов В.М., Седых В.А.</i> Альфа-фетопротеин как потенциальный геропротектор.....	14
<i>Донцов В.И., Крутько В.Н., Кудашов А.А., Чижов А.Я.</i> Трансфер-фактор как потенциальный геропротектор.....	25
<i>Донцов В.И., Крутько В.Н.</i> Милдронат как возможный геропротектор: цитопротекторный и антигипоксантный эффекты.....	47
<i>Крутько В.Н., Большаков А.М., Потемкина Н.С.</i> Метформин как возможный геропротектор: альтернатива колорий-ограниченной диете.....	53
<i>Крутько В.Н., Новоселов В.М., Чернилевский В.Е.</i> Возможные нейро- и психо- геропротекторы.....	70
<i>Новоселов В.М., Стрельцов А.А., Чернилевский В.Е., Чижов А.Я.</i> Гипокситерапия как возможный метод геропротекции.....	80
<i>Чернилевский В.Е.</i> Гипобиоз как геропротекторное средство.....	87
<i>Крутько В.Н., Большаков А.М., Потемкина Н.С., Мамиконова О.А., Пырву В.В., Розенблит С.И.</i> Здоровьесбережение как главное средство повышения продолжительности жизни.....	104