

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕРОНТОЛОГИИ

© 2018 г. В.Б. Мамаев

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4

E-mail: vbmatmaev999@mail.ru

Поступила в редакцию 29.05.18 г.

В настоящее время в геронтологии происходит смена приоритетов. Если вчера главным был поиск биологических механизмов старения (самостоятельная работа геронтологов), то сегодня на первый план выходят проблемы практического применения полученных знаний для целевого замедления старения человека (совместная работа геронтологов и гериатров). Для этого необходимо выработать общие взгляды на фундаментальные понятия и представления о процессе старения и начать геронтологический анализ популяционных изменений исторической динамики продолжительности жизни и причин смерти в развитых странах. В работе рассмотрены основные фундаментальные представления, возникшие при анализе популяционных механизмов замедления старения, происшедшего в Финляндии с 1970 по 2011 годы.

Ключевые слова: замедление старения человека, популяционный анализ реального поколения, общая возрастная смертность мужчин Финляндии, старение и болезни.

DOI: 10.1134/S000630291805023X

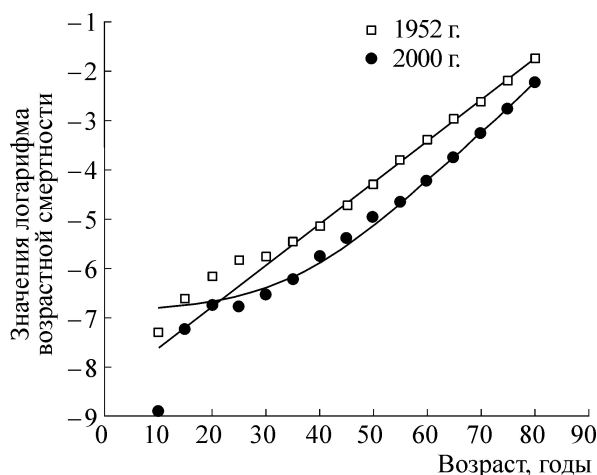
СТАРЕНИЕ И СМЕРТНОСТЬ

Под процессом старения организма, в том числе и человека, мы понимаем биологический процесс, который проявляется на популяционном уровне. Это *универсальный, эндогенный, разрушительный биологический процесс, который приводит к увеличению вероятности смерти с возрастом* [1]. Данное определение старения, которое обосновал Б. Стрелер в 1960 г., не противоречит здравому смыслу и, самое главное, дает геронтологам количественный измеритель старения (возрастное увеличение вероятности смерти). Если начало старения – это увеличение вероятности смерти с возрастом, то начинается оно в возрастном интервале 15–19 лет и происходит до возрастной группы 95+ лет. Это означает, что процесс старения включает большую часть жизненного пути человека. Однако в литературе процесс старения часто трактуют более узко, причем каждый на свой лад. Одни авторы старение воспринимают как нормальный физиологический процесс (этап развития организма), т.е. это естественные возрастные изменения организма, которые приводят потом к развитию болезней. Другие, наоборот, считают старение последним этапом жизни, когда болезни уже превратили организм в дряхлое создание перед концом жизни.

В мире создана сеть демографических учреждений (ЗАГСов), информация от которых поступает в конечном счете во Всемирную организацию здравоохранения, где суммируется и публикуется [2,3]. Предполагалось ранее, что старение можно измерить через вычисление биологического возраста. Однако до настоящего времени метод, который бы удовлетворил геронтологов, не создан [4], а возрастная смертность и продолжительность жизни – единственный общепринятый измеритель старения. В начале 1970-х годов, когда было показано влияние антиоксидантов на продолжительность жизни лабораторных животных, обозначились три варианта воздействия антиоксидантов на возрастную смертность или среднюю продолжительность жизни и максимальную продолжительность жизни: I – замедление или задержка старения, равное увеличение средней и максимальной продолжительности жизни; II – замедление старения, большее увеличение максимальной продолжительности жизни; III – улучшение условий жизни, увеличение только средней продолжительности жизни. Вещества, которые замедляли старение по I и II вариантам, стали называть геропротекторами.

В настоящее время в некоторых странах наблюдается новое явление – замедление старения человека, когда увеличивается не только средняя продолжительность жизни населения, но и уменьшается смертность во всех возрастных группах. Для анализа возрастных зависи-

Сокращения: БСК – болезни системы кровообращения, ИБС – ишемическая болезнь сердца.



Сравнение реальных значений логарифма возрастной смертности и их аппроксимирующих зависимостей (ордината) от возраста (абсцисса в годах) для мужчин Финляндии в 1952 и 2000 годах (по данным работы [6]).

мостей смертности обычно применяют уравнение Гомперца–Мейкхема:

$$m_x = C + Re^{Ax}, \quad (1)$$

где x – возраст, m_x – интенсивность смертности в возрасте x , C – фоновая компонента смертности, Re^{Ax} – возрастная компонента смертности, R и A – предэкспоненциальный и экспоненциальный параметры возрастной смертности [6]. Уравнение точно описывает увеличение вероятности смерти с возрастом. Параметры достаточно легко поддаются биологической интерпретации: фоновая смертность (C) отображает независимую от возраста вероятность возникновения события, при котором смерть наступает вне зависимости от состояния организма; предэкспоненциальный параметр (R) характеризует изначальную смертность, т.е. исходные условия; параметр (A) характеризует скорость возрастания интенсивности смертности в данных условиях.

Удивителен тот факт, что величина возрастной компоненты смертности, которая всегда была исторически стабильна [5], с 1970 г. стала уменьшаться, как это показано в работах [6,7] и на рисунке. Изучение этого явления для осознанного применения геропротекторных механизмов – актуальная задача геронтологии и гериатрии.

СТАРЕНИЕ И ВОЗРАСТНЫЕ БОЛЕЗНИ

В настоящее время в геронтологии происходит смена приоритетов. Если вчера главным был поиск биологических механизмов старения

(самостоятельная работа геронтологов), то сегодня на первый план выходят проблемы практического применения полученных знаний для целевого замедления старения человека (совместная работа геронтологов и гериатров). Поэтому в первую очередь необходимо выработать общий взгляд на взаимоотношения между старением и болезнями, зависящими от возраста. А это основные классы болезней, которые определяют жизнь людей в настоящее время: болезни системы кровообращения (БСК), злокачественные новообразования, болезни органов дыхания и органов пищеварения и т.д. [8]. Исходя из данного выше определения старения, этот процесс длится большую часть жизни от 10 до 95+ лет, в котором можно выделить начало старения (+ инициацию патологических процессов), развитие патогенных процессов (предболезнь), включение саногенных процессов (включение защитных систем организма и выздоровление), прогрессирование патогенных процессов и их осложнения.

Известно, что наиболее частые и значимые клинические проявления БСК – инфаркты органов (сердца, мозга, почки, легких и др.); кровоизлияния и кровотечения; ишемия органов и тканей, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), ишемический инсульт, ишемию почек, стенки кишечника и конечностей – все это *осложнения атеросклероза*.

ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Известно не менее 250 факторов, способных быть причиной и/или условиями, способствующими возникновению и развитию атеросклероза. В связи с трудностью четкого разделения различных патогенных факторов на причины и условия их обозначили как факторы риска. К наиболее значимым факторам риска относят высокий уровень глюкозы и холестерина в крови, высокое артериальное давление, ожирение и курение.

Более чем у 90% популяции факторы риска развития ИБС потенциально поддаются коррекции [10]: (1) уровень липидов, (2) артериальное давление, (3) масса тела, (4) гипергликемия и/или сахарный диабет, (5) психологические факторы, (6) физическая активность.

ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Этиотропный принцип имеет целью исключить или уменьшить степень атерогенного действия факторов риска, особенно у лиц с высокой возможностью развития атеросклероза.

Примером может служить применение гиполипидемических средств, предупреждение окисления липидов и белков в липопротеинах низкой плотности [11], соблюдение гипогликемической диеты, отказ от курения.

Патогенетический принцип профилактики направлен на разрыв цепочки атерогенеза. Примеры воздействий – использование антиагрегантов, антикоагулянтов и фибринолитических средств, уменьшающих степень агрегации форменных элементов крови и угрозу тромбообразования на поверхности атеромы и фиброатеромы; применение средств, тормозящих внутриорганное (внутриклеточное) образование холестерина и его окисления [11].

Симптоматический принцип терапии преследует цель устранить и/или уменьшить выраженность симптомов атеросклероза, особенно имеющих тягостный неприятный характер или чреватый ишемией и некрозом тканей.

СЕЛЕН КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Биохимические функции селена определяются селенсодержащими белками [12–17]. Характерной особенностью селенсодержащих белков млекопитающих является то, что они, по-видимому, связаны с окислительными и восстановительными процессами, происходящими внутри клетки и вне ее [18]. К настоящему времени охарактеризованы 12 селенсодержащих белков, к числу которых относятся ферменты глутатионпероксидаза, йодтирониндейодиназа, тиоредоксинредуктаза и селенфосфатсинтетаза, содержащиеся в активном центре селеноцистеин [29,30]. Содержащая селен тиоредоксинредуктаза защищает от ишемических повреждений мозга [27]. Селен подавляет активность липоксигеназы [31–33] и защищает от воздействия токсических металлов, например, ртути и мышьяка [25,26]. Селенсодержащие белки стабилизируют количество ЕК-клеток, нейтрофилов и макрофагов [19–24]. Установлено, что прием 200 мг селена в день существенно снижает риск канцерогенеза [34,35]. Селен и его соединения наиболее эффективны против рака простаты, рака кожи, желудка, мочевого пузыря [36–39]. Дефицит селена приводит к развитию застойной кардиомиопатии [28].

Мы показали ранее (см. рисунок) [6], что с 1970 по 2000 гг. в демографической картине смертности населения Финляндии произошли изменения, свидетельствующие о замедлении процесса старения населения. С этим явлением совпали мероприятия, направленные на коррекцию селенового статуса в организме сельско-

хозяйственных животных, которые проводились в Финляндии с 1969 г. [5]. В этом году Министерство сельского хозяйства и лесоводства Финляндии приняло решение добавлять селен в корм скоту, что привело к повышению содержания данного микроэлемента в мясных и молочных продуктах [40]. Более масштабным представляется опыт Финляндии, когда, начиная с 1985 г., повсеместно стали вносить удобрения, содержащие селен, для повышения уровня микроэлемента во всех звеньях пищевой цепи «почва – растения – животные – человек». В настоящее время потребление селена населением Финляндии вышло на оптимальный уровень, а внесение солей селена в почву и внекорневое внесение микроэлемента (опрыскивание растений растворами солей селена) стало практиковаться помимо Финляндии и в других странах. Следует указать, что эта практика сопровождалась также осуществлением программы по борьбе с курением, алкоголизмом, по снижению потребления жиров. В целом это привело к поразительным результатам. За прошедшие с начала внедрения проекта годы среди населения Финляндии снизилась смертность от кардиологических и некоторых онкологических заболеваний. Было установлено, что поступление селена в организм связано прежде всего с потреблением мяса, молока и зерновых продуктов и в меньшей степени с потреблением овощей. Добавление селенового удобрения увеличило потребление селена из говядины на 40%, а из свинины – на 50%. Уровень селена в организме за счет потребления рыбы почти не менялся. Очень сильно уровень селена в организме зависел от потребления зерновых, особенно резкий скачок был в течение 1985 года [40].

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ЗАМЕДЛЕНИЯ СТАРЕНИЯ С 1967 ПО 2011 ГОДЫ

Мы сопоставили изменения среднего значения смертности от БСК в возрастных интервалах от 15 до 89 лет с аналогичными параметрами для смертности от всех причин. Было установлено, что смертность от всех причин в среднем снизилась в 1,9 раза, тогда как среднее значение смертности от БСК – в 3,2 раза. Смертность от других причин, определяемая как $m_x ВП - m_x БСК$ (где $ВП$ – величина смертности от всех причин) снизилась меньше (в 1,7 раза). Приступая к анализу главного класса причин смерти (от БСК), прежде следует оценить соотношение различных групп болезней внутри этого класса. Первые три места занимают ишемическая болезнь сердца, сосудистые поражения мозга и болезни артерий, артериол

Изменение за 44 года с 1967 по 2011 годы смертности от ишемической болезни сердца мужчин Финляндии в возрасте от 15 до 89 лет

Возрастной интервал (годы)	Среднее значение смертности в 1967–1971 годы (на 100000 человек)	Среднее значение смертности в 2007–2011 годы (на 100000 человек)	Степень уменьшения смертности (разы)
15–19	0,5	0,0	–
20–24	1,08	0,22	4,5
25–29	4,20	0,88	4,7
30–34	16,4	2,20	7,4
35–39	59,2	6,46	9,1
40–44	169	13,2	12,8
45–49	337	38,6	8,7
50–54	561	87,8	6,3
55–59	868	191	4,5
60–64	1252	288	4,3
65–69	1763	467	3,7
70–74	2430	750	3,2
75–79	3179	1285	2,4
80–84	4531	2378	1,9
85–89	6294	3859	1,6
\bar{x}			5,3

и капилляров [9], причем ИБС является главенствующей. В таблице показано, что смертность от главной группы БСК (т.е. от ИБС) с 1967 по 2011 годы в среднем снизилась в 5,3 раза, а максимальное снижение (в 12,8 раза) было в возрастном интервале 40–44 года.

В длительном развитии ИБС можно отметить несколько моментов, где свободно-радикальные механизмы играют ключевую роль: 1) окислительная модификация липопротеидов низкой плотности; 2) повреждение эндотелиальных клеток и других компонент выстилки сосудов; 3) развитие внутрисосудистой воспалительной реакции и регуляция эйкозаноидов; 4) некротические повреждения кардиомиоцитов при ишемии; 5) свободно-радикальные повреждения при реперфузии ишемизированного миокарда [43]. Коснемся только одного момента, где селенсодержащие белки могли бы влиять на течение ишемической болезни сердца.

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Глутатионпероксидаза (КФ 1.11.1.9), супероксиддисмутаза (КФ 1.15.1.1) и каталаза (КФ 1.11.1.6) локализованы внутри клеток и в сыворотке, а во внеклеточных средах быстро разрушаются, поэтому считалось, что они не

принимают непосредственного участия в антиоксидантной защите липопротеидов низкой плотности. Однако липид-гидропероксид-глутатионпероксидаза (КФ 1.11.1.12), обнаруженная в клетках млекопитающих [41], эффективно взаимодействует с гидроперекисями фосфотидилхолина, холестерина и эфиров холестерина в мембранах и липопротеидов низкой плотности. Таким образом, в оптимальном варианте она совместно с другими антиоксидантами полностью подавляет перекисное окисление липидов в биологических мембранах [42], а дефицит селеновой липид-гидропероксид-глутатионпероксидазы способствует самому началу атеросклеротического процесса.

ВЫВОДЫ

1. Старение – это биологический процесс, который во временном масштабе значительно шире, чем болезнь или даже патогенез. Начинается он раньше, чем появляются факторы риска болезни, и длится до возрастного интервала 95+.

2. Так как болезни системы кровообращения являются главной причиной возрастного увеличения смертности, важнейший патогенный процесс системы кровообращения – атеросклероз – надо рассматривать как основной меха-

низм старения организма человека в настоящее время.

3. Детальный анализ замедления старения раскрывает возрастные особенности организма. Как оказалось, чувствительность организма к геропротекторному влиянию значительно меняется с возрастом. Это целесообразно учитывать при постановке новых испытаний геропротекторов и интерпретации полученных результатов.

4. Исследование механизма действия геропротекторов раскрывает наиболее значимые молекулярные процессы старения, самые важные на сегодняшний день.

5. Важно отметить, что для замедления старения важно постепенное и постоянное влияние геропротектора. Однократный прием геропротекторов не дает заметных положительных сдвигов, а повышение дозы препарата в 5–10 раз чревато отрицательными последствиями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Н. М. Эмануэль, В. Б. Мамаев, Т. Л. Наджарян и Л. А. Еровиченкова, в кн. *Геронтология и гериатрия. Биологический возраст, наследственность и старение*. (Киев, 1984), сс. 38–42.
- <http://www.who.int/en/>.
- Руководство по международной классификации болезней, травм и причин смерти* (ВОЗ, Женева, 1980).
- А. Фоменко, А. Баранова, А. Митницкий и др., *Биомаркеры старения человека* (Изд-во «Европейский Дом», Санкт-Петербург, 2016).
- Л. А. Гаврилов и Н. С. Гаврилова, *Биология продолжительности жизни* (Наука, М., 1991).
- В. Б. Мамаев, А. А. Царин и Е. А. Миненкова, *Успехи геронтологии*, № 15, 23 (2004).
- А. I. Yashin, A. S. Begun, S. I. Voiko, et al., *Mech. Aging Dev.* **123**, 637 (2002).
- Л. В. Кузнецов, В. Б. Мамаев и Д. А. Ершова, *Успехи геронтологии* **22** (4), 548 (2009).
- В. Б. Мамаев и Т. Л. Наджарян, в кн. *Популяционная геронтология*, под ред. Е. Б. Бурлаковой и Л. А. Гаврилова (ВИНИТИ, М. 1987), сс. 106–154.
- S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu, et al., *Lancet* **364**, 937 (2004).
- Н. К. Зенков, В. З. Ланкин и Е. Б. Меньшикова, *Окислительный стресс Биохимические и патофизиологические аспекты* (МАИК Наука/Интерпериодика, М., 2001).
- R. Gopalakrishna and U. Gundimeda, *Nutrition and Cancer* **40**, 55 (2001).
- T. A. Hornberger, et al., *J. Nutrition* **133**, 3091 (2003).
- P. L. Walter, H. Steinbrenner, A. Barthel, and L. O. Klotz, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **365**, 316 (2008).
- V. Speckmann, et al., *Hepatology* **48**, 1998 (2008).
- C. Y. Kim, G. N. Kim, J. L. Wiacek, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **426**, 551 (2012).
- M. Wallenberg, S. Misra, and M. Bjornstedt, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **114**, 377 (2014).
- D. L. Hatfield, M. J. Berry, and V. N. Gladyshev, *Selenium. Its Molecular Biology and Role in Human Health* (Springer-Verlag, New York, 2012).
- A. E. Ibeagha, et al., *Animal: Int. J. Animal Biosci.* **3**, 1037 (2009).
- W. P. Weiss and J. S. Hogan, *J. Dairy Sci.* **88**, 4366 (2005).
- R. Boyne and J. R. Arthur, *J. Nutrition* **116**, 816 (1986).
- J. R. Arthur, R. C. McKenzie, and G. L. Beckett, *J. Nutrition* **133**, 1457S (2003).
- C. Sappey, et al., *AIDS Res. and Human Retroviruses* **10**, 1451 (1994).
- M. Roy, L. Kiremidjin-Schumacher, H. I. Wishe, et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Medicine* **209**, 369 (1995).
- S. Yoneda and K. T. Suzuki, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **231**, 7 (1997).
- H. Zeng, E. O. Uthus, and G. F. Combs Jr., *J. Inorg. Biochem.* **99**, 1269 (2005).
- E. Rybnikova, A. E. Damdimopoulos, J. A. Gustafsson, et al., *Eur. J. Neurosci.* **12**, 1669 (2000).
- M. A. Beck, in *Food Science & Nutrition* (2001), pp. 235–245.
- U. Tinggi, *Environmental Health and Preventive Medicine* **13**, 102 (2008).
- V. A. Baraboi and E. N. Shestacova, *Ukr. Biokhim. Zhurn.* **76**, 23 (2004).
- Z. Huang, A. H. Rose, and P. R. Hoffmann, *Antioxidants & Redox Signaling* **16**, 705 (2012).
- D. L. Hatfield, M. J. Berry, and V. N. Gladyshev, *Selenium. Its Molecular Biology and Role in Human Health* (Springer-Verlag, New York, 2012).
- S. Langley-Evans, *Nutrition: A Lifespan Approach*. (Simon Langley-Evans, 2009).
- D. Hayes, R. Laudan, *Food and Nutrition: Lifespan, human to pesticides*, 713 (Marshall Cavendish, 2009)
- L.C. Clark et al., *JAMA* **276**, 1957 (1996).
- S. Langley-Evans, *Nutrition: A Lifespan Approach*. (Simon Langley-Evans, 2009).
- J. Hesketh, *Annu. Rev. Nutrition* **28**, 157 (2008).
- G. Dennert, *The Cochrane database of systematic reviews* (2011).
- M. Vinceti et al., *The Cochrane database of systematic reviews* 3 (2014).
- W. T. Frankenberger, Jr., R. A. Engberg, *Environmental Chemistry of Selenium* (Marcel Dekker, New York 1998).
- Т. М. Бондарь, В. З. Ланкин и В. Л. Антоновский, *Докл. АН СССР* **304**, 217 (1989).
- F. Ursini and A. Bindoli, *Chem. Phys. Lipids.* **44**, 255 (1987).
- N. Maulik, T. Yoshida, and D. K. Das, *Mol. and Cell Biochem.* **1/2**, 13 (1999).

Actual Problems of Gerontology

V.B. Mamaev

Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia

Currently, gerontology is a change of priorities. If yesterday the main thing was the search for biological mechanisms of aging (independent work of gerontologists), today the problems of practical application of the acquired knowledge for the purpose of slowing down aging (joint work of gerontologists and geriatricians) come to the fore. To do this, it is necessary to develop common views on the fundamental concepts and ideas about the aging process. The paper deals with the basic fundamental concepts that have arisen in the analysis of population mechanisms of ageing slowdown that occurred in Finland from 1970 to 2011.

Keywords: slowing down of human aging, population analysis of the real generation, general mortality of men in Finland, aging and diseases