

НАУКА
ПРОТИВ
СТАРЕНИЯ

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ И ДРУЗЬЯ!

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

Профессор **Владимир Анисимов**,
президент Геронтологического общества
Российской академии наук



ПОЧЕМУ НЕОБХОДИМ КОМПЛЕКСНЫЙ ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ

СТАРЕНИЕ – ЭТО ПУЛЯ, ВЫПУЩЕННАЯ В ГОЛОВУ КАЖДОГО

НЕТ БОЛЕЕ ВАЖНОЙ НАУЧНОЙ ЗАДАЧИ, ЧЕМ ИЗУЧЕНИЕ И ЗАМЕДЛЕНИЕ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА.

НЕТ БОЛЕЕ ВАЖНОЙ ПОЛИТИЧЕСКОЙ ЗАДАЧИ, ЧЕМ СУЩЕСТВЕННОЕ ПРОДЛЕНИЕ ЗДОРОВОЙ ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ СТРАНЫ.

НЕТ БОЛЕЕ ВАЖНОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ЗАДАЧИ, ЧЕМ СОХРАНЕНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА И РАЗВИТИЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ РЕСУРСОВ НАЦИИ.

Процессы старения могут быть изучены и замедлены. Об этом еще в 2005 году заявили ведущие геронтологи мира в своем открытом письме.

ПРИШЛО ВРЕМЯ ПОСТАВИТЬ ЗАДАЧУ ПОБЕДЫ НАД СТАРЕНИЕМ И РЕШИТЬ ЕЕ.

Это потребует мобилизации значительных ресурсов – интеллектуальных и материальных. Необходима разработка и реализация масштабной научно-исследовательской программы, результатом которой может стать разработка биотехнологий, существенно продляющих человеческую жизнь.

ПО ОЦЕНКАМ ЭКСПЕРТОВ, СТОИМОСТЬ СОЗДАНИЯ И РЕАЛИЗАЦИИ ТАКОЙ ПРОГРАММЫ – 25 МИЛЛИАРДОВ ДОЛЛАРОВ.

Это:

- Разработка единого плана научных исследований.
- Обширная программа грантов.
- Переоснащение существующих научных лабораторий.
- Создание трех научных центров в центральном, северо-западном и сибирском федеральном округах.
- Подготовка и переподготовка российских специалистов.
- Приглашение иностранных и российских ученых, работающих за рубежом.
- Разработка новых образовательных программ.

Ценность долгой и здоровой жизни очевидна для каждого человека. И очевидно, что для существенного продления жизни необходимо разработать новые медицинские технологии.

Но это невозможно сделать без глубокого понимания старения. Это самый сложный процесс. Он сформировался в ходе эволюции, и охватывает все уровни организации живой материи. Сегодня его описывают десятки научных теорий. Изучают десятки лабораторий. Принят ряд национальных и международных документов по старению. Но до сих пор нет единого плана по всестороннему изучению этого процесса. Нет единого понимания, что старение – болезнь, которую нужно лечить. Поскольку это латентная стадия большинства заболеваний, приводящих в конечном итоге к смерти. Об этом еще сто лет назад писал русский ученый Илья Мечников, заложивший основы геронтологии.

Нет никаких сомнений в том, что нельзя решить проблему старения, верифицируя отдельные теории и развивая отдельные направления исследований – будь то модификация гистоновых белков, ген p53 или апоптоз нерепарирующихся клеток.

Для комплексного изучения старения необходима комплексная программа научных исследований. Междисциплинарная и широкомасштабная. Хочу еще раз подчеркнуть: иного пути борьбы со старением не существует, так как это архисложная задача. Отдельные проекты и изыскания имеют минимальный шанс на успех.

Сегодня Россия может выступить с глобальной инициативой создания международного проекта «Наука против старения». И этот

проект может стать самым важным в истории человечества. Поскольку его результаты позволят обеспечить каждому человеку его главное право – на долгую и здоровую жизнь.

Эта глобальная инициатива может стать воплощением той особой миссии русского народа, о которой писали русские философы Федоров, Лосский, Бердяев. Миссии гуманной и созидательной. И ее результатом может быть не только победа над старением, но и обеспечение России мирового лидерства в области биотехнологий.

Для реализации этого проекта необходимо спланировать и скоординировать научные исследования старения, организовать эффективное международное и междисциплинарное сотрудничество. Скорость решения задачи существенного продления жизни напрямую зависит от того, сколько усилий для этого будет приложено.

Работа по составлению плана исследований уже началась. Первые результаты мы сегодня представляем Вашему вниманию.

Присоединяйтесь! Участвуйте в дискуссии о путях и методах борьбы со старением. Присылайте заявки на гранты по разработке и реализации отдельных направлений плана «Наука против старения». Формируйте социальный заказ на научные исследования механизмов старения.

Мы всегда открыты для общения и рады единомышленникам!

Михаил Батин
председатель общественной организации
«За увеличение продолжительности жизни»



СТАРЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ИЗУЧЕНО И ЗАМЕДЛЕНО

ВСЕМ, КОГО ЭТО КАСАЕТСЯ

На моделях многих сильно отличающихся друг от друга видов лабораторных животных (нематоды, дрозофилы, мыши и т.п.) удается достигнуть замедления старения и продления активной жизни. Поэтому, исходя из общности фундаментальных механизмов старения, есть основания полагать возможным замедление старения у людей.

Расширение наших знаний о старении позволит лучше противостоять таким истощающим организм патологиям, связанным со старением, как рак, сердечно-сосудистые заболевания, диабет II типа и болезнь Альцгеймера. Терапия, основанная на знании фундаментальных механизмов старения, будет способствовать лучшему противодействию этим возрастным патологиям.

Именно поэтому наше письмо является призывом к увеличению финансирования этой области, что крайне необходимо для интенсификации как исследований фундаментальных механизмов старения, так и поиска способов его замедления. Все это может привести к намного большим результатам, чем в случае, если бы эти же средства и усилия вкладывались в непосредственное противостояние возрастным патологиям.

Поскольку механизмы старения становятся все более и более понятными, могут быть разработаны эффективные средства вмешательства в этот процесс. Это позволит значительному количеству людей продлить здоровую и продуктивную жизнь.

Профессор **Владимир Анисимов**, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова (Россия)

Брюс Н. Эймс (Bruce N. Ames), профессор Университета Калифорнии, Беркли (США)

Роберт Аркинг (Robert Arking), профессор Кафедры биологических наук государственного Университета штата Уэйн (США)

Стивен Н. Остед (Steven N. Austad), профессор Кафедры биологических наук Университета Айдахо (США)

Нир Барзилай (Nir Barzilai), директор Института геронтологии при Медицинском колледже Альберта Эйнштейна, Бронкс (США)

Брайан Ф. Кларк (Brian F.C. Clark), профессор биоструктурной химии Университета Орхус, руководитель датского Центра молекулярной геронтологии (Дания)

Л. Стефен Соул (L. Stephen Coles), профессор Медицинской школы David Geffen; соучредитель Лос-Анджелесской научной геронтологической группы (США)

Майкл Купер (T. Michael Cooper), доктор биологии Южного методического университета (США)

Энтони Б. Чока (Antonei B. Csoka), доцент Отделения эволюционной и регенеративной медицины Университета Питтсбурга (США)

Ричард Г. Катлер (Richard G. Cutler), доктор, вице-президент Kronos Science Laboratories, руководитель Genox Corporation (США)

Обри ди Грей (Aubrey D.N.J. de Grey), доктор Кафедры генетики Университета Кембридж; основатель и руководитель проекта SENS (Англия)

Жоа Педро де Мегелес (Joro Pedro de Magalhães), доктор биологических наук Университета Намюре (Бельгия)

Джозеф М. Эрвин (Joseph M. Erwin), исполнительный директор Foundation for Comparative & Conservation Biology (США)

Леонид Гаврилов, доктор, старший научный сотрудник Центра по проблемам старения, NORC при университете Чикаго (США)

Наталья Гаврилова, доктор, старший научный сотрудник Центра по проблемам старения, NORC при университете Чикаго (США)

Дэвид Гемс (David Gems), доктор, Центр исследований старения Лондонского университетского Колледжа (Англия)

Дэвид Гершон (David Gershon), профессор кафедры биомедицины Технологического института Технион (Израиль)

Митчелл Харман (S. Mitchell Harman), доктор, профессор Школы медицины Джонса Хопкинса; президент НИИ долголетия Kronos (США)

Кристофер Б. Хевард (Christopher B. Haward), доктор биологических наук Университета Аризоны, президент Kronos Science Laboratories (США)

Мэтт Кэберлейн (Matt Kaeberlein), доктор биологических наук; факультет базовой биологии старения Университета Вашингтона (США)

Александр Халявкин, ученый секретарь Московского отделения Российского Геронтологического Общества РАН (Россия)

Мариос Кириази (Marios Kyriazis), доктор медицины Университета Рима; президент Британского общества долголетия (Англия)

Дон А. Клейнсек (Don A. Kleinsek), доктор химии Висконсинского университета Мэдисона; основатель и президент GeriGene (США)

Питер М. Лансдорф (Peter M. Lansdorf), профессор медицины Университета Британской Колумбии; (Канада)

Марк С. Льюис (Marc S. Lewis), доктор психологии Университета Цинциннати, профессор клинической психологии Техасского Университета в Остине (США)

Вальтер Лонго (Valter Longo), профессор, исследователь Школы геронтологии Леонарда Девиса при Университете Южной Калифорнии (США)

Альваро Макейра-Коэльо (Alvaro Macieira-Coelho), директор французского Национального института здоровья (Франция)

М. Джордж Мартин (George M. Martin), почетный профессор патологии Университета им. Д. Вашингтона (Мэриленд, США)

Брайан Моррис (Brian J. Morris), профессор медицинского факультета Школы медицины Университета Сиднея (Австралия)

С. Джей Ольшански (S. Jay Olshansky), профессор Школы здравоохранения при Университете Иллинойс в Чикаго (США)

Суреш Раттан (Suresh Rattan), профессор Датского Центра молекулярной геронтологии; главный редактор Biogerontology (Дания)

Роберт Дж. Шмуклер Райс (Robert J. Shmookler Reis), профессор гериатрии, медицины, биохимии и молекулярной биологии, фармакологии; медицинский Университет Арканзас (США)

Карл Т. Райбвол (Carl T. Rjabowol), профессор биохимии и молекулярной биологии; руководитель лаборатории по проблемам старения и бессмертия Универси-

тета Калгари; НИИ по проблемам старения (Канада)

Эрлан Г. Ричардсон (Arlan G. Richardson), директор Исследовательского института долголетия и старения Barsho, Университет Техас; Научный центр здравоохранения в Сан-Антонио (США)

Майкл Р. Роуз (Michael R. Rose), профессор Школы биологии Калифорнийского университета в Ирвайне (США)

Профессор **Томас фон Зглиницки (Thomas von Zglinicki)**, профессор Лаборатории биогеронтологии Университета Ньюкасла (Англия)

Профессор **Ян Видж (Jan Vijg)**, главный специалист Программы по проблемам старения Медицинского центра Южного Техаса (США)

Майкл Д. Вэст (Michail D. West), основатель корпорации Geron, президент Advanced Cell Technology (США)

Рафал Смигродски (Rafal Smigrodzki), главный специалист компании Gencia (США)

Стенли Шостак (Stanley Shostak), доктор Кафедры биологических наук университета Питтсбург (Пенсильвания, США)

Это обращение также поддержали:

Ник Бостром (Nick Bostrom), руководитель Института будущего человечества, Оксфордский университет (Англия)

Дэниел Кревир (Daniel Crevier), Массачусетский технологический институт; основатель Cogeco Inc (США)

Григорий Фэй (Gregory Fahy), главный научный сотрудник и вице-президент компании 21st Century Medicine (США);

Роберт А. Фрейтас младший (Robert A. Freitas Jr), старший исследователь Института молекулярного производства (США)

Бен Горцель (Ben Goertzel), Университет Темпл (штат Пенсильвания), Главный научный сотрудник Biomind LLC (США)

Амара Гранс (Amara Graps), Университет Гейдельберга (Германия); Институт физики межпланетного пространства в Риме (Италия)

Робин Хенсон (Robin Hanson), адъюнкт-профессор Университета Джорджа Мейсона, Фэйрфакс, штат Вирджиния (США)

Джеймс Дж.Хьюс (James J. Hughes), исполнительный директор Института по этике и новым технологиям (США)

Субхаш С Кэк (Subhash C. Kak), департамент вычислительной техники Louisiana State University Государственного университета Луизианы (США)

Джеймс Б. Льюис (James B. Lewis), Фармацевтический научно-исследовательский институт Bristol-Myers Squibb Company (США)

Макс Море (Max More), основатель международной трансгуманистической организации Институт экстропии (США)

Брэд Ф. Меллон (Brad F. Mellon), председатель комитета по этике Общества меннонитов Фредерик, Пенсильвания (США)

Стив Омохундро (Steve Omohundro), университет Калифорнии в Беркли, президент Self-Aware Systems

Мартин Ротблатт (Martine Rothblatt), основатель и президент биотехнологической компании United Therapeutics

Сергей Шелер (Sergey Sheleg), руководитель научных исследований Фонда продления жизни «Алькор» (США)

Грегори Сток (Gregory Stock), Институт Джона Хопкинса, руководитель программы по медицине, технологии и социологии Школы общественного здравоохранения Университета Калифорнии в Лос-Анжелесе (США)

Брайан Вовк (Brian Wowk), Университет Манитобы (Канада), старший научный сотрудник компании 21st Century Medicine (США)

Информация о научных званиях и месте работы ученых указана по состоянию на 2005 год – год подписания открытого письма



ОСНОВНЫЕ ОБЪЕКТЫ И ПРОЦЕССЫ ДЛЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РАМКАХ КОМПЛЕКСНОГО ПЛАНА «НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ»

СТАРЕНИЕ

СТАРЕНИЕ-АССОЦИИРОВАННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ • Оксидативное повреждение промоторных, энхансерных и сайленсерных областей генов • Нарушения в ядерной ламине • Изменение активности р53 • Деметилирование ДНК • Ацетилирование, фосфорилирование, метилирование гистонов хроматина • Малые интерферирующие РНК • Белки Поликомб и Триторакс • Альтернативный сплайсинг • Альтернативное полиаденилирование мРНК • Оксидативный стресс • Активные формы кислорода • Липофусцин • Повреждения ДНК • Окисление метионина в белках • Гликирование • Диеновые конъюгаты • Метаболизм холестерина • Внемитохондриальное окисление • УФ-радиация • МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СШИВКИ: ДНК-ДНК и ДНК-белок, Белок-белок • УКОРОЧЕНИЕ ТЕЛОМЕР • изучение проблем канцерогенеза • НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА • Снижение экспрессии антигенов гистосовместимости на Т-лимфоцитах • Снижение концентрации глюкокортикоидных рецепторов в селезенке • Увеличение уровня гомоцистеина • Дисбаланс иммуноглобулинов в крови • Воспалительные цитокины IL-6, С-RP

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ
УРОВЕНЬ

ПРОЦЕССЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНЕЛЛ ПРИ ОКСИДАТИВНОМ СТРЕССЕ • Нарушение функции митохондрии • Повреждение мтДНК свободными радикалами • Нарушение энергетики клетки • Гомоплазмия дефектных митохондрий • Электрон • Транспортная цепь в митохондриях и свободные радикалы • Гигантские митохондрии • Заполненные липофусцином лизосомы • Стареющий коллаген • НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ЯДРА • Ядерная ламина • Нуклеоплазмы • Модификация гистоновых белков • Компактизация хроматина • Хромосомные aberrации, анеуплоидия • Образование микроядер • Генетическая нестабильность • Механизмы укорочения теломер • Спонтанные мутации ДНК ядра и митохондрий • Образование микроядер • Проблемы канцерогенеза • Нарушение работы протеосом, системы протеолиза и автофагии • Автофагосомы • Дисрегуляция метаболизма липидов • Предел Хейфлика • Бета-амилоид • Микротрубочки • Комплекс Гольджи

СУБКЛЕТОЧНЫЙ
УРОВЕНЬ

Апоптоз • Метаболические нарушения в клетке при старении • Проблемы канцерогенеза • Возрастная инволюция тимуса • Уменьшение количества стволовых клеток • Уменьшение количества Т-лимфоцитов • Нарушение метаболических путей • Апатические Т-киллеры • Разрушение белков межклеточного матрикса • Анаэробные клетки • Потеря моторных нейронов • Снижение производства эластина в фибробластах • Пенные клетки • Уменьшение количества остеобластов • Прекращение деления «арестованных» стволовых клеток • передифференцирование • Связь клеточного старения, регенерации и старения организма в целом • Репликативное и сегрегационное старение пролиферирующих соматических клеток • Стресс-индуцированное старение стволовых клеток • Постмитотическое старение клеток • Тканеспецифическая дисрегуляция апоптоза • Гиперплазия некоторых типов клеток

КЛЕТОЧНЫЙ
УРОВЕНЬ

Возрастные изменения в органах и клетках • Проблемы канцерогенеза • Нарушение функций жировой ткани • Нейродегенеративные процессы • Рак • Макулярная дегенерация • Остеопороз • Саркопения • Атрофия кожи • Атрофия апокринных потовых желез • Интерстициальный фиброз миокарда • Жировая инфильтрация мышц • Моноклональная гаммопатия и множественная миелома • Возрастная макулярная дистрофия • Дисфункция костного мозга

ОРГАНО-ТКАНЕВЫЙ
УРОВЕНЬ

Нарушения при возрастзависимых заболеваниях • Генетические заболевания, связанные с преждевременным старением • Проблемы канцерогенеза • Изменения иммунной системы • Нейроэндокринные нарушения • Аутоиммунные заболевания • Стероидные гормоны – климакс и регуляция гомеостаза холестерина • Онтогенетические часы Дильмана • Аутоиммунные заболевания • Онкогенез • Прогерия • Теория надёжности старения и долголетия • Сетевая модель старения • Эволюция старения • Максимальная продолжительность жизни • Карты экспрессии генов • Постоянные бессимптомные инфекции • Функции гипоталамуса • Циркадианные ритмы • Инсулиновый сигналинг • Предрасположенность к образованию опухолей • Тератогенез у плода • Атеросклероз • Саркопения • Синдромы ускоренного старения • Иммуностарение

СИСТЕМНЫЙ
УРОВЕНЬ

Возрастные изменения психики • Невозможность формирования новых дендритных сетей • Клетки радиальной глии • Постмитотичность мозга • Старческое слабоумие • Болезнь Альцгеймера • Потеря нейронов коры головного мозга • Болезнь Паркинсона • Психологический стресс • Смертническая философия

УРОВЕНЬ
СОЗНАНИЯ

Популяционные исследования продолжительности жизни и долголетия • Математические модели процессов онтогенеза и старения • Нарушения, вызванные отравлением поллютантами в воздухе, воде, пище • Популяционная динамика старения • Эйджизм (возрастная дискриминация) • Роль курения и др. факторов в образовании АФК • Патогенные инфекционные факторы • Бедность • Условия проживания • Условия труда • Социальные стрессы

ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ
УРОВЕНЬ

АНТИСТАРЕНИЕ

Защита от оксидативного стресса • Поддержание активности антиоксидантной системы • Антиоксиданты: резвератрол, лигнаны, кверцетин, силамарин и др. • Сигнальная и адаптационная функция свободных радикалов • Коррекция экспрессии генов • Активизация системы репарации повреждений ДНК • теломераза • hTERT • Индукция шаперонов • NF-κB • Цитокины • Белок Klotho • Ca²⁺-сигналинг • Инсулиновый сигналинг • Биорегуляторы и адаптогены • Противовоспалительные факторы • Мелатонин и другие олигопептиды • Фитоэксдистериоды • Молекулярная генетика и протеомика • Наномедицина • Биосовместимость азмазоидных материалов • Глюкозо-понижающие препараты • Антиоксиданты • Препараты-разрушители шивок • Препараты для растворения липофусцина • Заместительная гормональная терапия • Ионы Скулачева • Фармакологическая регуляция ферментов, кодируемых генами-«медиаторами» стрессоустойчивости

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ
УРОВЕНЬ

Разработка геропротекторов • Изучение факторов, индуцирующих возникновение хромосомных aberrаций, микроядер и др. • Перенос генов митохондриальных белков в ядро • Протеосомы • Усиление митоделиния • Проводящие пути межклеточной передачи сигналов • Реактивация теломеразы • Стимуляция репарации ДНК • Изменение степени метилирования последовательности ДНК • Изменение степени ковалентной модификации гистонов • РНК-интерференция • Регуляция альтернативного сплайсинга и полиаденилирования • Деацетилазы семейства сиртуинов • pRB, p21, p16 • Транскрипционный фактор FOXO • Биочипы • Разработка эндогенных антиоксидантов • Терапия увеличения лизосомальных ферментов • Реактивация теломеразы в пролиферирующих клетках • Стимулирование активности р53 и других онкосупрессоров • Разработка криопротекторов и технологии витрификации

СУБКЛЕТОЧНЫЙ
УРОВЕНЬ

Предотвращение или коррекция метаболических нарушений на уровне клетки • Преодоление постмитотичности клеток • Стволовые клетки • Ниши стволовых клеток • Иммунная система • Регуляция пролиферации и регенерации клеток • Регуляция апоптоза • Индукция апоптоза нерепарирующихся клеток совместно с компенсаторной пролиферацией • Подавление возрастзависимого апоптоза • Регуляция дифференцировки и дедифференцировки клеток • Активация автофагии • Протеолиза • Вирусные векторы • Плазматические мембраны иммунных клеток • Генная инженерия • Респиратор • Хромаллоцит • Стимуляция фибробластов

КЛЕТОЧНЫЙ
УРОВЕНЬ

Изучение возможностей регуляции апоптоза • Изучение возможности регуляции явления клеточного старения • Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки • Адаптогены • Лимфокины и монокины • Омолождение кожи • Косметология • Выращивание органов • Ксенотрансплантация • Производство искусственных органов • Тканеспецифическая коррекция возрастзависимого изменения экспрессии генов

ОРГАНО-ТКАНЕВЫЙ
УРОВЕНЬ

Иммунная система и гомеостаз • Теория первичной амортальности • Биомаркеры старения • Предикторы долголетия • Создание генных сетей, регулирующих метаболизм генов • Математическое моделирование эволюционно оптимальных стратегий развития, репродукции и выживания • Моделирование возникновения долгоживущих особей как результат индивидуальных особенностей распределения ресурсов • Низкокалорийная диета • Гормональная терапия • Гипобиоз • Анабиоз

СИСТЕМНЫЙ
УРОВЕНЬ

Нервные прогениторные клетки • Пространственные карты электрической активности ЕНС • Создание искусственной модельной нейроклетки • Создание искусственной нейронной сети (ИНС) • Прорастание через математические образы нейронов и дендритов в ИНС • Перенесение информации (памяти) из естественной нейронной сети (ЕНС) в ИНС • Создание действующей математической модели коры головного мозга • «Умная пыль» • Био-кремниевая наноструктура (бионанит) • Когнитивные способности долгожителей • Гематоэнцефалический барьер • Взаимосвязь эволюции и сознания человека • Противоамилоидные вакцины • Металл-хелатные комплексы • Медитация • Имморализм

УРОВЕНЬ
СОЗНАНИЯ

Популяционные исследования продолжительности жизни и долголетия • Математические модели процессов онтогенеза и старения • Освещенность • Ионизирующее излучение • Температура • Микроэлементы • Поллютанты • Особенности ландшафта • Особенности климата • Изучение долгожителей • Региональные особенности диет • Региональные вариации микроэлементов • Карты технологического цикла опасных химических веществ • Профилактические медицинские мероприятия • Эргономика рабочего места • Позитивные социальные изменения

ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ
УРОВЕНЬ



ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ПЛАНА «НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ»

ГЛАВНАЯ ЦЕЛЬ

РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ НАУЧНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ СУЩЕСТВЕННОГО ПРОДЛЕНИЯ ПЕРИОДА ЗДОРОВОЙ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

ПРИОРИТЕТНЫЕ ЗАДАЧИ

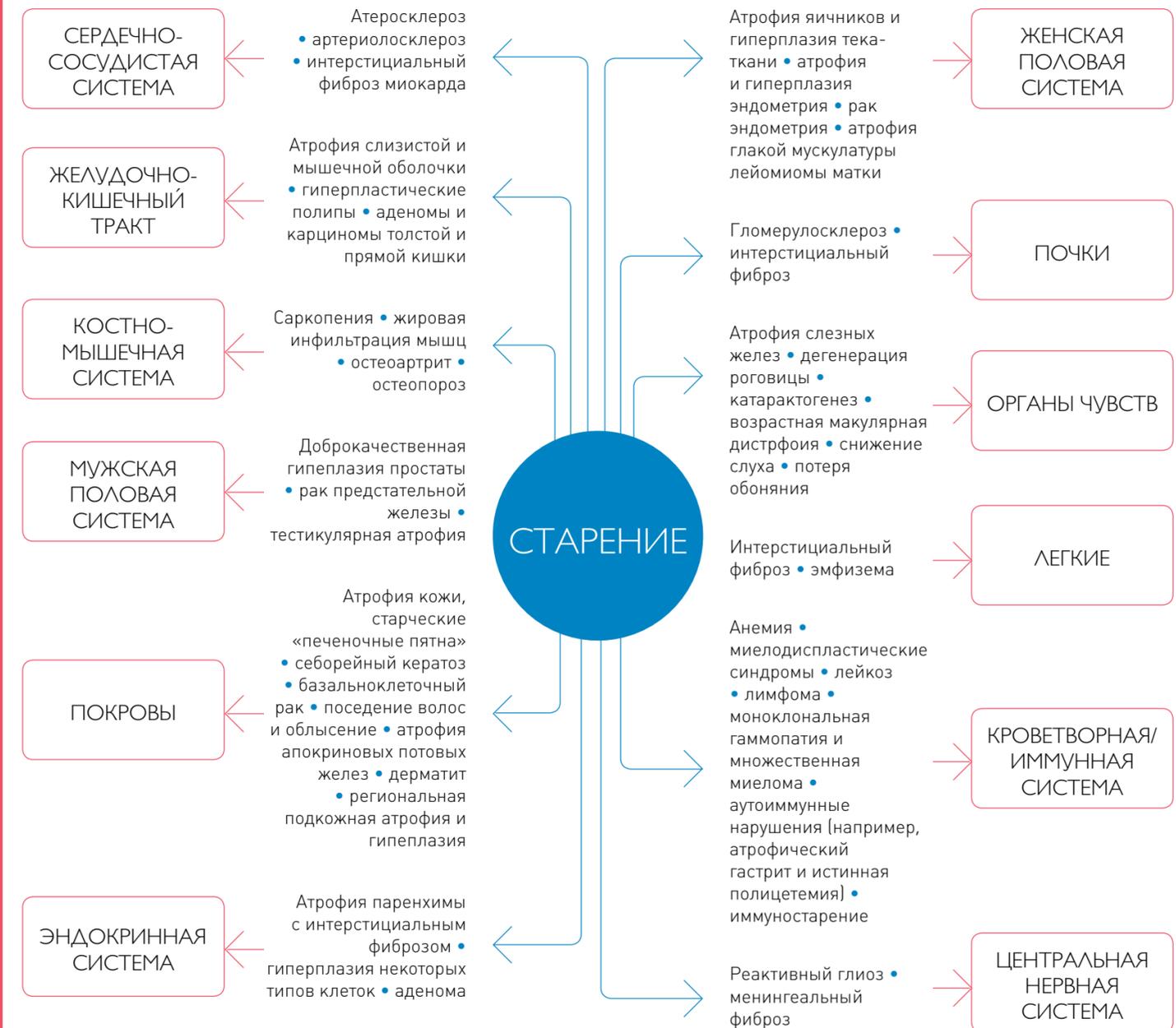
- Исследование фундаментальных механизмов старения
- Практическое применение результатов научных разработок для существенного продления периода здоровой жизни человека
- Разработка методов вмешательства в процесс старения с целью его замедления

ПОЭТАПНЫЕ ДЕЙСТВИЯ



СТАРЕНИЕ ВЫЗЫВАЕТ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В БОЛЬШИНСТВЕ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ ОРГАНИЗМА. ДЛЯ РЕШЕНИЯ КОМПЛЕКСА ЭТИХ ПРОБЛЕМ НЕОБХОДИМА КОМПЛЕКСНАЯ НАУЧНАЯ ПРОГРАММА.

НАРУШЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ СТАРЕНИИ ЧЕЛОВЕКА (Martin, 2007)



ПРИГЛАШАЕМ СПЕЦИАЛИСТОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ РАЗДЕЛОВ ПЛАНА «НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ»

anti.starenie@gmail.com

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- ГЕНЕТИКА •
- КЛЕТочная биология •
 - биофизика •
 - биохимия •
 - онкология •
 - фармакология •
 - вирусология •
 - психология •
- Высшая нервная деятельность •
 - протеомика •
- регуляторные системы •
 - криобиология •
 - иммунология •
 - демография •
 - экология •
- Математическое моделирование биологических процессов •

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ

- Клеточная терапия и регенерация органов •
 - наномедицина •
 - нейромоделирование •
 - геропротекторы •
 - биомаркеры старения •
- медицинское оборудование, материалы и манипуляционные методы •
- системы поддержания жизнедеятельности и методы реанимации •

ПРОГРАММА «НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ»

ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ



Российскими учеными разработан ряд предложений по нескольким разделам плана «Наука против старения». Будем очень признательны, если Вы примете участие в их дополнении или внесете свой вклад в развитие других научных направлений плана «Наука против старения», интересных лично для Вас.



ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Наука постепенно приближается к пониманию основ процесса старения. Изучается старение на молекулярном (модификации ДНК, белков и липидов) и клеточном уровне (репликативное и стресс-индуцированное старение), роль дерегуляции апоптоза и генетической нестабильности в возрастных патологиях. Однако имеющиеся разрозненные факты часто приводят к противоречивым выводам, вклад тех или иных повреждений в старение клетки и организма постоянно пересматривается.

Для того чтобы прояснить эти вопросы, необходимы полномасштабные исследования на молекулярном, субклеточном, клеточно-тканевом и системном уровнях организации, конечная цель которых – создание всеобъемлющей математической модели старения человека, учитывающей вклад каждого фактора от молекулы до системы органов.

В настоящее время намечается переход от представлений о пассивном накоплении генетических ошибок к выявлению регуляторных эпигенетических изменений, влияющих на экспрессию генов (повреждение промоторов и энхансеров генов, деметилирование ДНК и гистонов, компенсаторный стресс-ответ).

В целом эти эпигенетические процессы уже не выглядят спонтанными, поскольку воспроизводятся от индивидуума к индивидууму (хотя и с поправкой на биологический возраст) и зачастую предшествуют возрастным проявлениям нарушения функций. Очень важно научиться отслеживать эти возраст-зависимые изменения для каждого гена, входящего в состав генома человека.

Сегодня, с появлением молекулярно-генетических методов работы с культурами клеток человека, возможности картирования локусов долгожительства столетних индивидуумов и сравнения экспрессии генов различных тканей (мозга, мышц, печени, почек) стареющих и молодых индивидуумов, эта задача может быть решена. Появляется оправданный оптимизм, что разработанных подходов уже достаточно, чтобы вскоре сделать человека главным генетическим объектом при исследовании механизмов старения.

Для проведения таких исследований необходима широкомасштабная программа, которая скоординировала бы индивидуальные усилия различных научных групп, которые соприкасаются с различными аспектами старения на молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, системном и популяционном уровне в рамках биохимических, генетических, экологических, демографических и медицинских исследований.

Наличие такой всеобъемлющей программы, рассматривающей все аспекты проблемы старения, даст возможность оценить размер необходимого финансирования научных исследований. А ее реализация позволит осуществить математическое моделирование процесса старения на всех уровнях организации жизни, научиться оценивать биологический возраст индивидуума [ожидаемую продолжительность жизни] и разработать комплекс практических мер по замедлению процесса старения.

Таким образом, будут решены три задачи:

1. Изучены механизмы старения человека,
2. Решены проблемы медицины антистарения,
3. Разработаны методы достижения активного долголетия.

ВЕРИФИКАЦИЯ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ТЕОРИЙ СТАРЕНИЯ

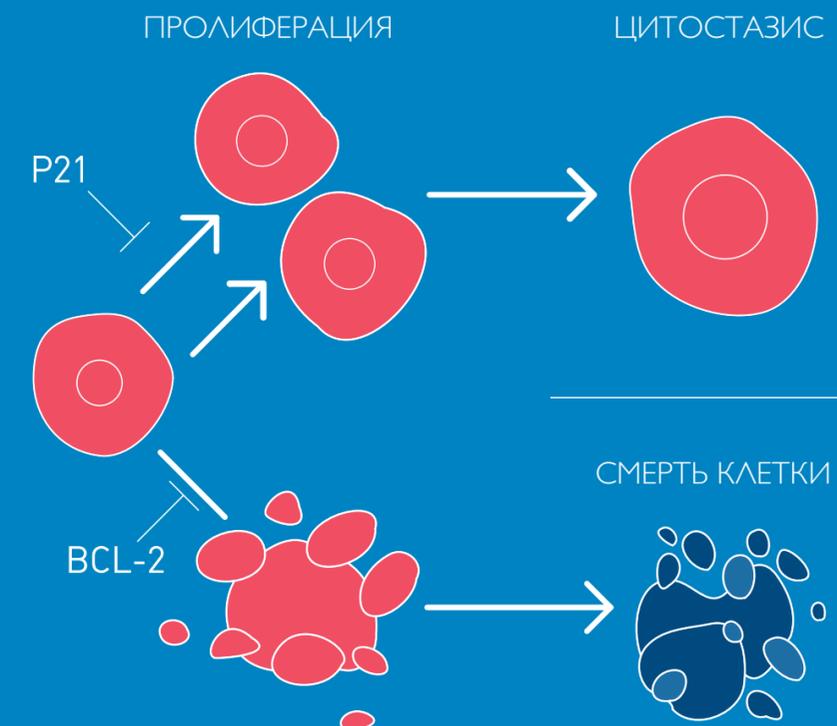
- Модель старения и смертности
- Теория запрограммированного старения
- Теория темпа жизни
- Теория накопления мутаций
- Теория оксидативных повреждений
- Теория антагонистической плейотропии
- Пороговая теория
- Теория одноразовой сомы
- Митохондриальная теория старения
- Липидная теория старения
- Теломерная теория старения
- Редумерная теория старения

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ, ПРОИСХОДЯЩИХ В ОТДЕЛЬНОЙ КЛЕТКЕ – ЭТО КЛЮЧ К ПОНИМАНИЮ ПРОЦЕССОВ РОСТА, РАЗВИТИЯ И СТАРЕНИЯ ВСЕГО ОРГАНИЗМА

Клетка, в конечном итоге, выбирает между состоянием покоя, пролиферацией и апоптозом. И этот выбор зависит от экспрессии генов и химических реакций в клетке.

Если эти сложные процессы будут в достаточной мере изучены и смоделированы, мы получим возможность инициировать регенерацию и контролировать дегенерацию.

Более того, научившись глубоко понимать механизм старения клетки, мы сможем разработать методы влияния на этот процесс.



ИССЛЕДОВАНИЯ НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОЙ МАТЕРИИ

НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

■ Анализ вклада повреждения белков в процессы старения и возрастзависимые патологии, в том числе:

- Окисленных метиониновых остатков;
- Межбелковых сшивок;
- Гликоксидативных повреждений.

■ Изучение изменений в ядре при старении:

- Нарушения структуры ядра (ядерной ламинаы, нуклеоплазмы);
- Модификаций гистоновых белков;
- Компактизации хроматина.

■ Исследование возрастзависимых изменений, связанных с нарушением функции митохондрий:

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

■ Анализ старения с точки зрения систем протеолиза и автофагии.

■ Изучение роли спонтанных повреждений ДНК при старении:

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

■ Изучение генетической нестабильности в качестве биомаркера и возможной причины старения:

- Механизмов укорочения теломер.
 - Реактивация теломеразы как фактор «антистарения».
- Причины активации транспозиций мобильных генетических элементов.
- Условий возникновения спонтанных мутаций ДНК ядра и митохондрий.
 - Стимуляция репарации ДНК как фактор «антистарения».
- Факторов, вызывающих всплеск хромосомных aberrаций
 - Мосты • Фрагменты • Транслокации
- Причины анеуплоидии.
- Механизмов образования микроядер.
- Факторов, способствующих нарушению экспрессии генов.
 - Процессов оксидативного повреждения промоторных областей генов;
 - Возраст-зависимого деметилирования ДНК;
 - Возраст-зависимого ацетилирования, фосфорилирования, метилирования, убиквитинирования, сумоилирования гистонов хроматина;
 - Некодирующих регуляторных генетических элементов (энхансеров, сайленсеров, инсуляторов), контролирующей экспрессию ассоциированных со старением генов;
 - Регуляторов экспрессии из группы белков Поликомб и Триторакс;
 - Малых интерферирующих РНК;
 - Регуляторов альтернативного полиаденилирования мРНК;
 - Регуляторов альтернативного сплайсинга мРНК.

■ Исследование роли поврежденных липидов в старении:

- Диеновых конъюгатов;
- Малонового диальдегида;
- Накопления липофусцина (цериоида).

НА КЛЕТОЧНО-ТКАНЕВОМ УРОВНЕ

■ Изучение клеточного старения во взаимосвязи с регенерацией тканей и со старением организма в целом:

- Репликативного и сегрегационного старения пролиферирующих соматических нестволовых клеток;
- Стресс-индуцированного старения стволовых клеток;
- Постмитотического старения (неделяющихся) клеток.

■ Выявление роли апоптоза в старении организма (путей тканеспецифической дисрегуляции апоптоза):

- Причины повышения вероятности апоптоза с возрастом для следующих типов клеток:
 - Нейроны;
 - Кардиомиоциты;
 - Клетки скелетных мышц;
 - Лейкоциты (Т-клетки,
 - Гранулоциты);
 - Мегакариоциты;
 - Ретинальные клетки;
 - Эндотелиоциты;
 - Хондроциты;
 - Нефроны.
- Механизмов понижения чувствительности к апоптозу с возрастом для таких типов клеток как:
 - Клетки толстого кишечника;
 - Фибробласты;
 - Гепатоциты.

■ Изучение регуляции апоптоза для целей «антистарения»:

■ Исследование нарушения при старении нейроэндокринной функции:

- Функции гипоталамуса
 - Циркадианных ритмов
 - Онтогенетических часов Дильмана
- Инсулинового сигналинга как механизма
 - Диабета II типа
 - Увеличения соотношения жировой и мышечной ткани
- Функции эпифиза
 - Продукция и ритм мелатонина
 - Продукция пептидов
- Функции стероидных половых гормонов как причины
 - Климакса • Половой дисфункции

■ Изучение причин нарушения иммунитета при старении, ведущего к возникновению:

- Восприимчивости к инфекциям
- Аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит и др.)
- Предрасположенности к образованию опухолей

■ Исследование влияния репродуктивной способности:

- Тератогенез у плода
- Неспособность к деторождению

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

■ Регуляция дифференцировки и дедифференцировки клеток для изменения скорости старения:

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

■ Регуляция пролиферации и регенерации клеток

■ Анализ причин дегенеративных изменений при старении в тканях:

- Атеросклероза
- Саркопении
- Кардиомиопатии
- Остеопороза
- Нейродегенерации
- Почечной недостаточности
- Недостаточности функции печени
- Нарушения пищеварения

■ Изучение причин возрастзависимого онкогенеза.

■ Анализ механизмов, обуславливающих синдромы ускоренного старения:

- Синдрома Вернера
- Синдрома Хатчинсона-Джилфорда
- Синдрома Кокейна
- Атаксии-телангиэктазии
- Пигментной ксеродермы
- Анемии Фалькони
- Синдрома Ротмунда-Томпсона
- Синдрома Блума
- Синдрома поломок Ниджмеджена
- Трихотриодистрофии
- Врожденного дискератоза

■ Поиск биомаркеров старения в качестве:

- маркеров биологического возраста
- предикторов долгожительства



ГЕНЕТИКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ И СТАРЕНИЯ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

На сегодняшний день наиболее перспективными задачами генетики продолжительности жизни и старения следует признать:

- поиск генов долгожительства у модельных объектов,
- выяснение механизмов влияния на скорость старения внешней среды (качества пищи, светового и температурного режимов, радиации),
- математическое моделирование процессов старения и условий долголетия,
- выявление маркеров биологического возраста, и генов, обуславливающих исключительное долгожительство у человека,
- разработка генетических и негенетических методов вмешательства в процессы старения.

Поиск генов долгожительства у модельных животных (нематод, дрозофил, мышей) – наиболее успешное и обнадеживающее на данный момент направление. Именно благодаря открытию долгоживущих мутантов современный этап развития геронтологии ознаменован сменой научной парадигмы старения как пассивного механического износа на представления о комплексе регуляторных эпигенетических изменений, определяющих возрастную динамику экспрессии определенных групп эволюционно-консервативных генов. Успехи – продление в 2008 году жизни нематодам и клеткам дрожжей в 10 раз, дрозофилам и мышам – в 2 раза.

В данном направлении можно выделить следующие перспективные разделы:

Обнаружение новых генов долгожительства у разных моделей (скрининг делеций, гипоморфных мутаций и сверхэкспрессии

генов, приводящих к долгожительству, а также QTL-анализ).

Доказательство эволюционно-консервативной роли ортологов генов долгожительства (поиск генов долгожительства, аналогичных открытым у дрожжей или нематод – у дрозофил и мышей). Такое доказательство для более близких к человеку, но долгоживущих моделей (мышей и крыс) требует использования (и отработки новых) биомаркеров старения (анализа динамики биомаркеров у разных возрастных групп), т.к. классические эксперименты на выживаемость данных животных неоправданно длительные.

Подтверждение ассоциации с семейным долгожительством у человека аллельных вариантов ортологов вновь открываемых геронтогенов (популяционно-генетический анализ у 90-100-летних индивидуумов).

Как известно, многие гены кодируют ферменты, которые участвуют в жизни клетки – обуславливают метаболизм, дыхание, синтез веществ, и уже эти ферменты можно регулировать фармакологическими методами. Наша задача – подобрать вещества (в будущем – лекарства), которое будет регулировать именно те ферменты, которые кодируются известными нам генами долгожительства. Таким образом, генетические методы будут развиваться на новом, фармакологическом уровне (фармакогенетика). Решение этих задач требует скоординированных исследований ведущих научных организаций на стыке различных научных дисциплин (геронтологии, генетики, биохимии, биотехнологии, экологии, физиологии, математики). Для этого необходима широкомасштабная научно-исследовательская программа в области генетики продолжительности жизни и старения.

НАПРАВЛЕНИЯ ПОИСКА ГЕНОВ, ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ КОТОРЫХ ВЕДЕТ К ДОЛГОЛЕТИЮ

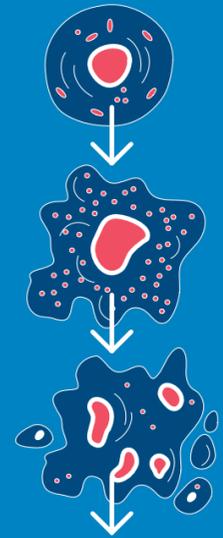
У ГРУПП ЖИВЫХ СУЩЕСТВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ «ПРЕНЕБРЕЖИМЫМ» СТАРЕНИЕМ:

- *Strongylocentrotus franciscanus* (красный морской еж)
 - *Homarus americanus* (североатлантический омар)
 - *Arctica islandica* (исландская циприна)
- *Sebastes aleutianus* (морской окунь алеутский)
 - *Hoplostethus atlanticus* (атлантический большеротовый)
- *Allocyttus verrucosus* (глубоководный солнечник-аллоцит)
- *Acipenser fulvescens* (американский озерный осётр)
- *B. americanus* (американская жаба)
- *G. gigantea* (исполинская черепаха)
- *Geochelone nigra* (гигантская галапагосская черепаха)
- *Terrapene carolina* (каролинская коробчатая черепаха)
- *Emydoidea blandingii* (пресноводная черепаха Блэндинга)
- *Chrysemys picta* (черепаха расписная)
- *Heterocephalus glaber* (голый землекоп)
- Долгоживущие матки социальных насекомых (пчел, термитов, ос, муравьев)
- *Pinus longaeva* (сосна долговечная)
- *Sequoiadendron giganteum* (секвойадендрон гигантский)

У ЧЕЛОВЕКА:

- Изучение полиморфизма единичных нуклеотидов у групп людей с различной продолжительностью жизни.
- Лонгитюдное (долговременное) исследование пар сибсов (близких родственников) среднего возраста, дискордантных (различающихся), либо конкордантных (сходных) по скорости снижения разнообразных физиологических функций с последующим сопоставлением полученных результатов с данными о долголетию изученных индивидуумов.
- Картирование локусов долголетия у представителей семей долгожителей.
- Поиск аллельных вариантов генов, обуславливающих экстраординарное продление жизни людей (90-100 лет).
- Сравнение экспрессии генов различных тканей (мозга, мышц, печени, почек) стареющих и молодых индивидуумов для поиска генов, обуславливающих тканеспецифические механизмы старения.

КАКОВА СВЯЗЬ АПОПТОЗА С НЕИЗБЕЖНОЙ СМЕРТЬЮ СТАРЕЮЩЕГО ОРГАНИЗМА?



На сегодняшний день очевидно, что связь программируемой клеточной смерти со старением намного сложнее, чем считалось раньше. Для глубокого понимания процессов старения и разработки методов управления ими необходимо точно знать какие клетки умирают, как и когда.

В МОДЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ НА КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК:

- На модели дрожжевых клеток:
 - Репликативное долгожительство;
 - Хронологическое долгожительство.
- В культурах клеток млекопитающих и человека:
 - Репликативная продолжительность жизни;
 - Выживаемость клеток в стационарной фазе.

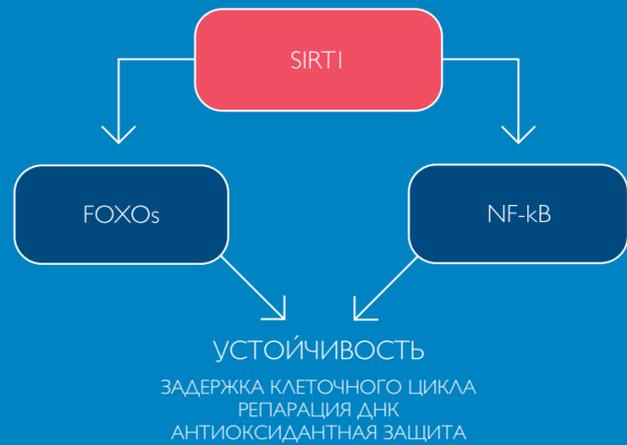
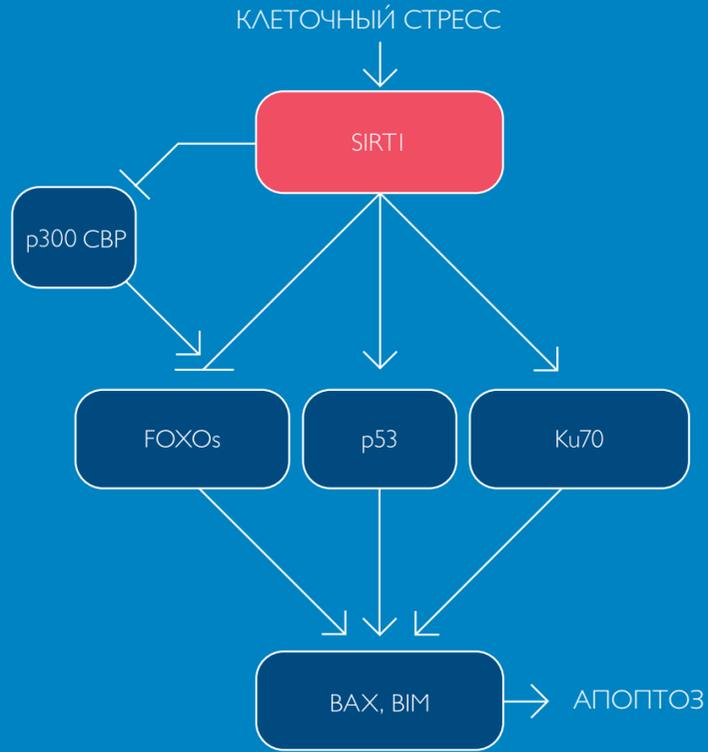
У МОДЕЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ IN VIVO:

- QTL-анализ;
- Гипоморфные мутации;
- Делеции;
- Сверхэкспрессия.



ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЭФФЕКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ЗАМЕДЛЯЮЩИХ СТАРЕНИЕ, НЕОБХОДИМО ИЗУЧАТЬ ДЕЙСТВИЕ СИРТУИНОВ

Сиртуины – универсальные гены, контролирующие старение и долголетие многих видов. Запуская антистрессовые механизмы в клетках, они замедляют старение.



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

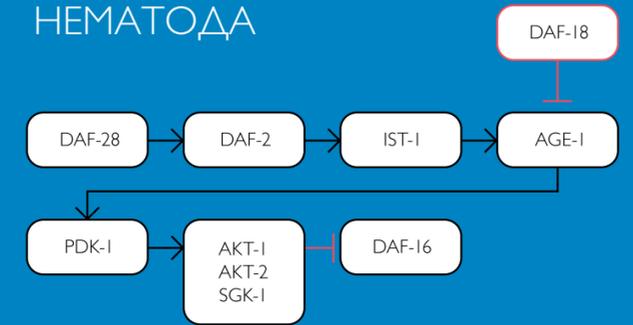
- **Генов-«переключателей» онтогенетических программ** (отвечают за восприятие и передачу внешнесредовых и эндогенных сигналов в организме), вовлеченных в сигналинг:
 - Инсулина/IGF-1;
 - Гормона роста;
 - Гена Klotho;
 - Липофильных (тиреоидных и стероидных) гормонов.
- **Генов-«медиаторов» стрессоустойчивости:**
 - Фосфоинозитол-3-киназы;
 - TOR-киназы;
 - Серин/треониновых протеинкиназ;
 - Фосфатазы PTEN;
 - Деацетилаз семейства сиртуинов;
 - Протеинкиназы JNK;
 - Протеинкиназы MST-1;
 - Транскрипционного фактора Nrf2/SKN-1;
 - Транскрипционного фактора FOXO;
 - Транскрипционного фактора HSF-1.
- **Генов-«эффекторов» стрессоустойчивости:**
 - Супероксиддисмутазы;
 - Каталазы;
 - Метионин-R-сульфоксидредуктазы;
 - Белков теплового шока;
 - Компонентов протеосомы;
 - Белков автофагии;
 - Белков врожденного иммунитета;
 - Факторов детоксификации ксенобиотиков;
 - Ферментов репарации ДНК.
- **Генов «жизнеспособности» клетки:**
 - Обеспечивающих структуру клетки;
 - Ответственных за биосинтез аминокислот, липидов и нуклеотидов;
 - Обеспечивающих метаболизм.
- **Генов-регуляторов клеточного старения и апоптоза:**
 - p53 • pRB • p21 • p16.
- **Генов, участвующих в функционировании митохондрий:**
 - Генов, кодирующих компоненты электронотранспортной цепи;
 - Генов ферментов цикла трикарбоновых кислот;
 - Генов рессопрягающих белков;
 - Генов митохондриальной ДНК полимеразы;
 - Генов, отвечающих за митохондриально-ядерное взаимодействие;
 - Генов мтДНК.

НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ

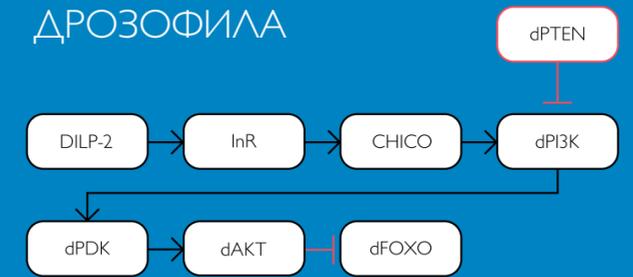
- **Коррекция неблагоприятных для долголетия аллельных вариантов генов генно-инженерными методами.**
- **Поиск методов регуляции активности старение-ассоциированных генов:**
 - Изменение степени метилирования последовательности ДНК;
 - Изменение степени ковалентной модификации гистонов (ацетилирования/деацетилирования и др.);
 - РНК-интерференция;
 - Регуляция альтернативного сплайсинга и полиаденилирования.
- **Тканеспецифическая коррекция возрастзависимого изменения экспрессии генов:**
 - в ЦНС;
 - в печени;
 - поджелудочной железе;
 - почках;
 - сердце;
 - сосудах;
 - др. критически важных органах.
- **Перепрограммирование ядер дифференцированных клеток для возвращения некоторым из них свойств плюрипотентных стволовых клеток.**
- **Коррекция изменений, предрасполагающих к возникновению клеточного старения:**
 - Реактивация теломеразы в пролиферирующих клетках на фоне стимулирования активности нормальных вариантов гена p53 или других онкосупрессоров.

ДЛЯ ПОНИМАНИЯ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА НЕОБХОДИМО ИЗУЧАТЬ АНАЛОГИЧНЫЕ ПРОЦЕССЫ У РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ

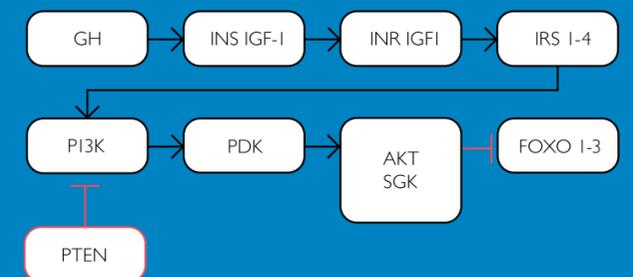
НЕМАТОДА



ДРОЗОФИЛА



МЫШЬ



Межвидовое сходство генетических механизмов старения делает возможным трансформацию лабораторных результатов, полученных на животных, в клинические лечебные процедуры для людей. Эта диаграмма показывает схожесть механизмов действия FOXO на регуляцию долголетия в нематодах, дрозофилах и лабораторных мышах.

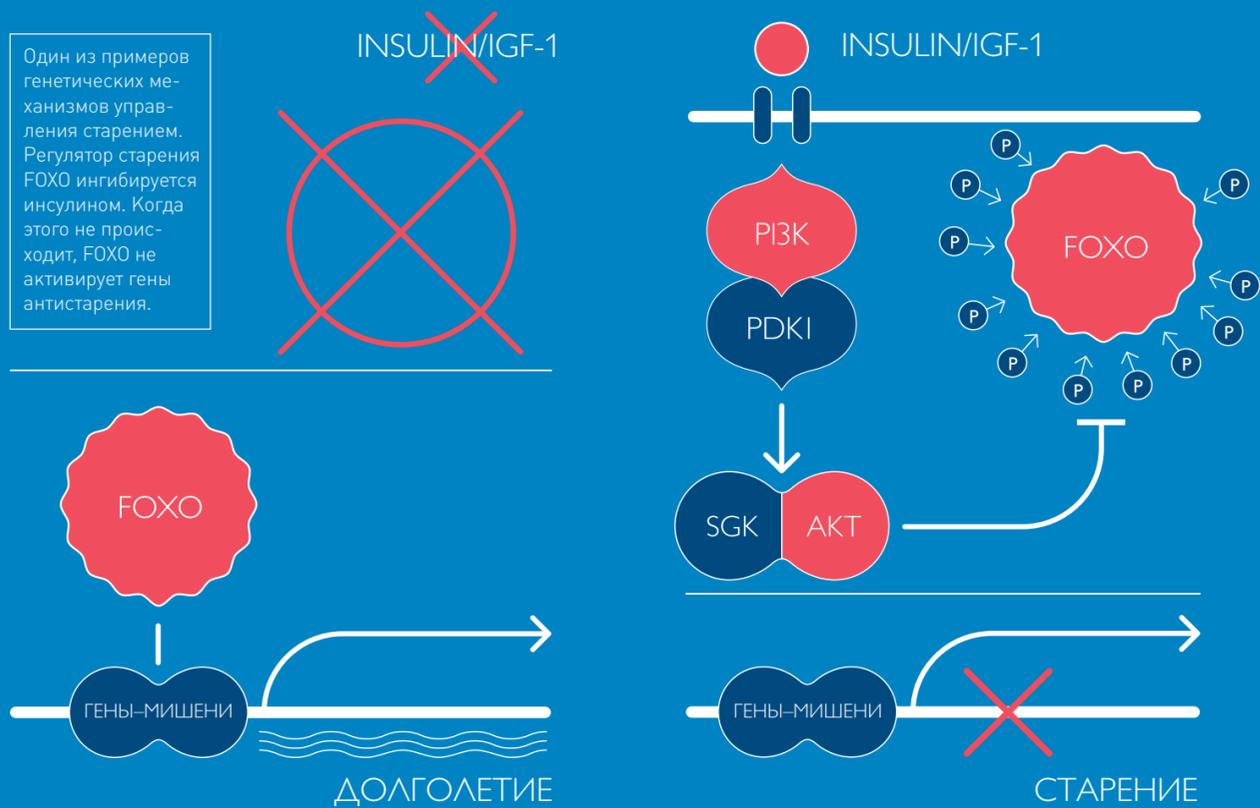


НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ВОЗРАСТНЫХ ПАТОЛОГИЙ И ДОСТИЖЕНИЯ ДОЛГОЛЕТИЯ

ПОИСК ГЕРОПРОТЕКТОРОВ, СНИЖАЮЩИХ РИСК ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СПОСОБСТВУЮЩИХ РАДИКАЛЬНОМУ ПРОДЛЕНИЮ ЖИЗНИ, И ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ИХ ДЕЙСТВИЯ

- Адаптогены
- Биорегуляторы:
 - Пептидные биорегуляторы (Эпиталон, Вилон и др.)
 - Олигопептиды • Мелатонин • Фитоэксдистериоды
 - Новые биорегуляторы на основе природных соединений и их синтетические аналоги.
- Антиоксиданты:
 - Природные полифенолы и флавоноиды (Ресвератрол, Лигнаны, Куркумин, Кверцитин, Силамарин)
 - Ионы Скулачева
 - Новые антиоксиданты на основе природных соединений и их синтетических аналогов.
- Механизмы заместительной гормональной терапии
- Пути фармакологической регуляции ферментов, кодируемых «генами-медиаторами» стрессоустойчивости

ЧТОБЫ ЭФФЕКТИВНО БОРОТЬСЯ СО СТАРЕНИЕМ, НЕОБХОДИМО ИЗУЧАТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УПРАВЛЕНИЕМ ЭТИМ ПРОЦЕССОМ



МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

С возрастом снижается потребление кислорода клетками – это факт. Но почему это происходит? Для ответа на этот вопрос необходимо всестороннее исследование. Понятно, что снижение потребления кислорода является следствием неких процессов, развивающихся в организме при старении. На это могут быть следующие причины:

- структурно-функциональные перестройки митохондрий,
- снижение митохондриального окисления за счет иных причин;
- старение эритроцитов (снижение их обновляемости) – причина в дисфункции костного мозга или нарушении эритропоэза (созревание эритроцитов из клеток-предшественников);
- возможны компенсаторные реакции – увеличение выработки активных форм кислорода вне митохондрии, так как они являются дополнительным источником энергии. Тогда надо рассматривать возрастной окислительный стресс как адаптацию;
- энергетические субстраты (глюкоза и жирные кислоты) окисляются кислородом в митохондриях (аэробное окисление), снижается окисление – снижается потребление этих субстратов, но может быть и наоборот;
- усиление роли пероксисом (перекисное окисление), которые окисляют жирные кислоты кислородом помимо митохондрий. Это тоже адаптивная реакция, но уже на избыток жирных кислот в клетке.

Есть предположение, что именно избыток в околоклеточном пространстве такого энергетического субстрата, как жирные кислоты, приводит ко всем этим изменениям. Этот избыток – следствие возраста, он приводит к изменению внутренней среды организма, к которому организм

начинает приспосабливаться. Окислительный стресс и снижение потребления кислорода являются адаптивными механизмами, с помощью которых организм как раз и приспосабливается к новой гомеостатической ситуации.

При старении происходит нарушение гомеостаза глюкозы и жирных кислот. Это факт. Но почему это происходит? Нарушение гомеостаза глюкозы – причина развития диабета пожилых (диабет 2-го типа). Нарушение гомеостаза жирных кислот приводит к жировому перерождению тканей. В чем причина нарушения гомеостаза этих субстратов? Если ученые смогут найти ответ на этот вопрос, будет установлена причина старения любого организма как самоподдерживаемой функциональной системы.

Для этого необходимо исследовать:

1. Гены, регулирующие метаболизм энергетических субстратов. Выявить их взаимосвязь – создать генные сети.
2. Механизмы распределения субстратов и поддержания их гомеостаза с наложением метаболической схемы на генную сеть.
3. Возрастную дисфункцию жировой ткани.
4. Метаболизм холестерина, теснейшим образом связанный с метаболизмом энергетических субстратов.
5. Влияние изменения метаболизма энергетических субстратов на репродуктивную функцию.
6. Изучение взаимосвязей в цепочке: нарушение (отсутствие) гомеостаза жирных кислот – окислительный стресс – угасание репродуктивной функции – гиперхолестеринемия и инсулинорезистентность (развитие патологического процесса или адаптация) – окончание функционирования информационной системы – смерть.

Для комплексного изучения этих процессов необходима широкомасштабная исследовательская программа.



ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИЧИН ВОЗРАСТНОГО СНИЖЕНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА

- Исследование потребления кислорода на клеточном уровне:
 - Анализ структурно-функциональных изменений митохондрий:
 - перестройка митохондриального генома
 - перестройка дыхательной цепи
 - изменение связи с клеточным ядром
 - пролиферация митохондрий
- Изучение немитохондриального окисления:
 - пероксисомы, их образование и функции
 - цитоплазматические оксидазы
 - система регуляции антиоксидантной защиты
 - активные формы кислорода как дополнительный источник энергии
- Исследование потребления кислорода на уровне организма:
 - разработка методов оценки степени оксигенации тканей в покое и при физической нагрузке;
 - разработка методов оценки уровня потребления энергетических субстратов в покое и при физической нагрузке;
 - определение возрастного лимита физической нагрузки.

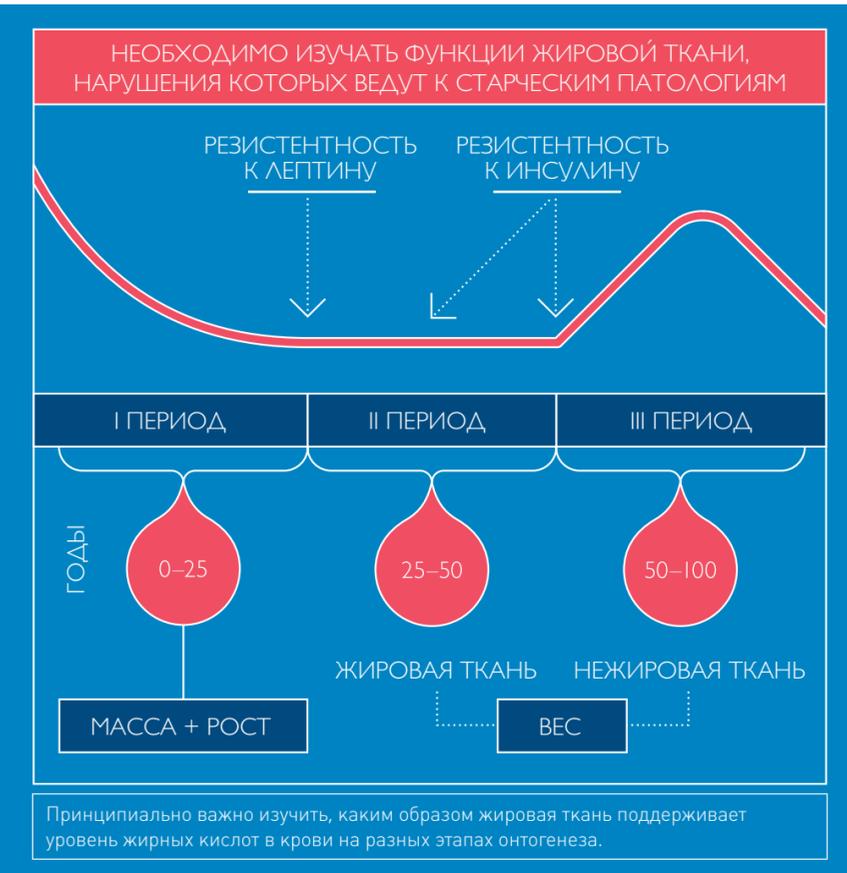
ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ

- Исследование роли гипоталамуса в коллапсе гомеостаза жирных кислот
- Исследование возрастных нарушений в системе АПУД
- Изучение возрастных изменений в функционировании жировой ткани как эндокринного органа.
- Изучение изменения внутренней среды организма при старении, ее связь с гормональной дисрегуляцией
- Исследование причин возрастного стресса, его последствий и механизмов адаптации

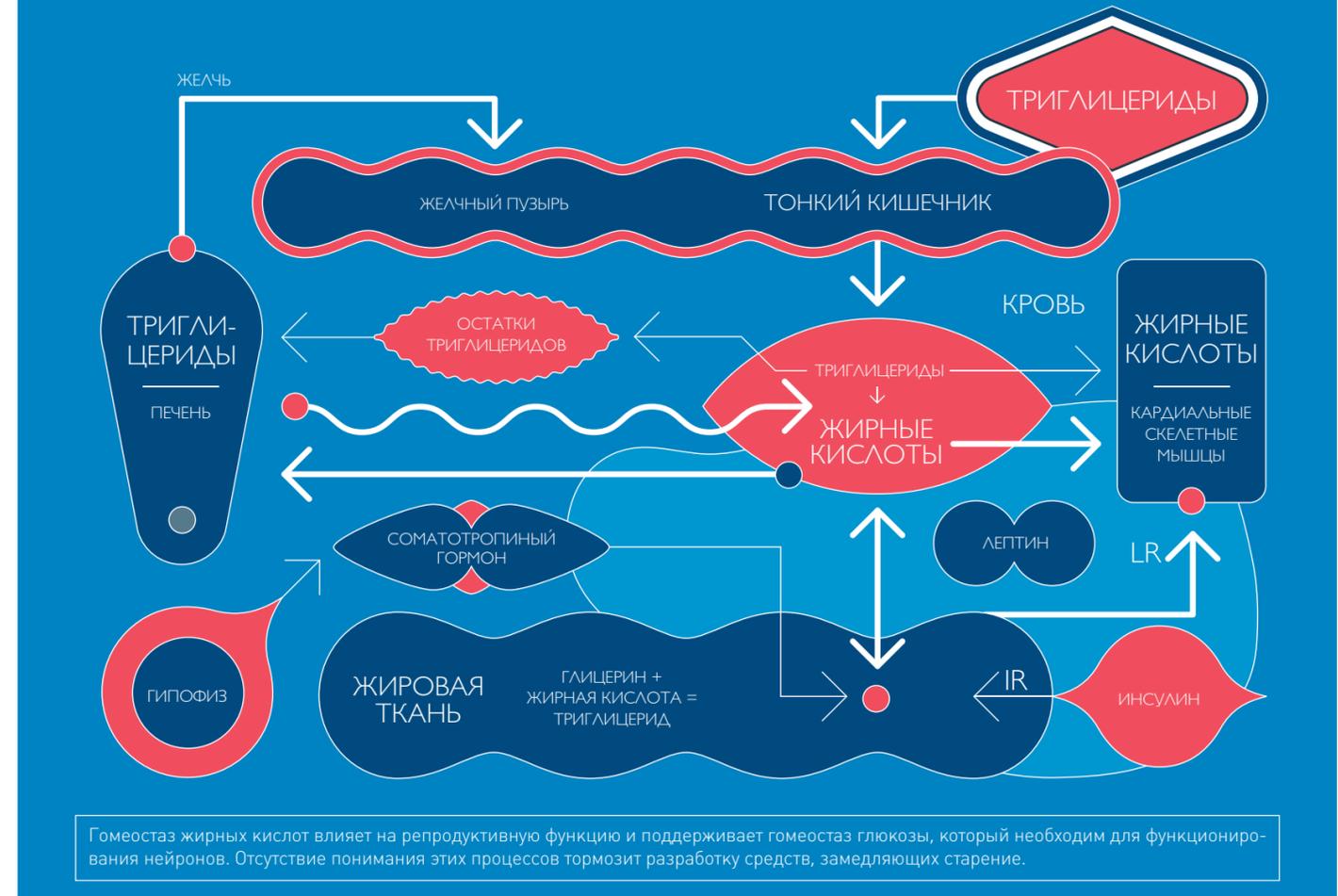
ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА КАК ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАРЕНИЯ КАК АДАПТАЦИИ К ИЗМЕНЕНИЯМ ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА

- Исследование возрастного окислительного стресса:
 - Липотоксичность как следствие нарушения гомеостаза жирных кислот
 - образование липофусцина
 - снижение синтеза белка
 - апоптоз
 - дедифференциация клеток
 - дифференциация по адипоцитоподобному фенотипу
 - Глюкозотоксичность как следствие нарушения гомеостаза глюкозы:
 - гликозилирование экстрацеллюлярных белков
 - старение кожи
 - старение хрусталика
 - апоптоз нейронов
 - амилоидоз
- Возрастная гиперхолестеринемия
 - Изменение структуры цитоплазматической мембраны
 - Изменение структуры и функций рафтов
 - Снижение чувствительности рецепторов



НЕОБХОДИМО ИЗУЧАТЬ ГОМЕОСТАЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ, КОТОРЫЙ ИГРАЕТ КЛЮЧЕВУЮ РОЛЬ В СТАРЕНИИ



Исследование механизмов распределения глюкозы и жирных кислот в организме:

- Исследование системы поддержания гомеостаза глюкозы и жирных кислот и причин ее коллапса при старении
- Изучение взаимосвязи метаболических и генных сетей
- Изучение роли метаболитов как регуляторов экспрессии генов
- Выявление генов, ответственных за поддержание гомеостаза глюкозы и жирных кислот, определение их влияния на продолжительность жизни

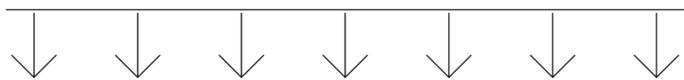
ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОТРЕБЛЕНИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ (ГЛЮКОЗЫ И ЖИРНЫХ КИСЛОТ)

Исследование причин возрастного увеличения количества жира в теле человека:

- Изучение участия жирных кислот в процессах пролиферации, дифференциации и апоптоза
- Определение структурно-функциональных изменений жировой ткани в онтогенезе
- Изучение функционирования «метаболического узла» (жировая ткань, мышца, печень) и его изменения в онтогенезе
- Изучение механизмов жирового перерождения нежировых тканей при старении

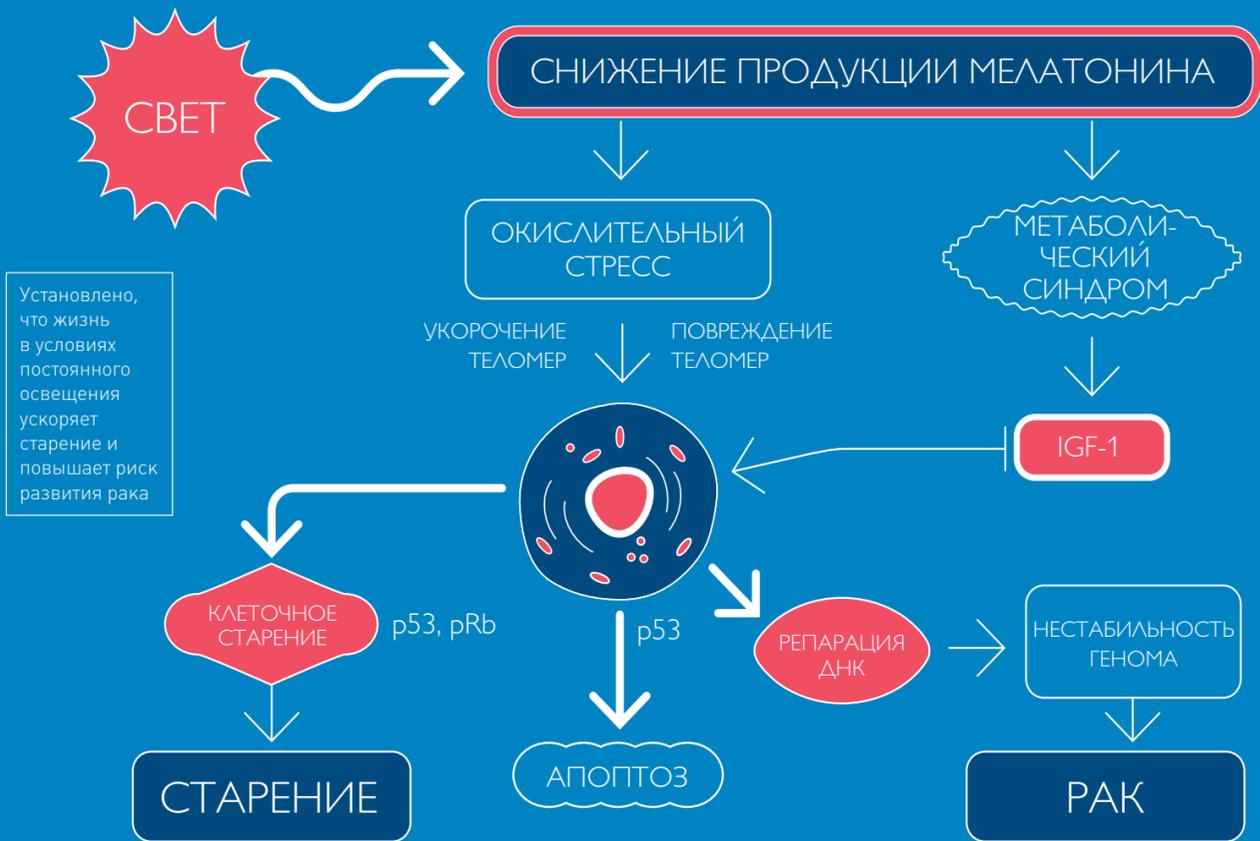


ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ОРГАНИЗМА КАК СИСТЕМЫ



- Физические факторы окружающей среды**
 - освещенность
 - ионизирующее излучение
 - температура
 - микроэлементы
 - поллютанты,
 - особенности ландшафта
 - особенности климата
- Социальные факторы**
 - бедность
 - условия проживания
 - условия труда
 - социальные стрессы
- Пищевые ресурсы («монопитание»)**
 - морепродукты и рыба (полиненасыщенные жирные кислоты)
 - красное вино (полифенолы)
 - оливковое масло (олеиновая кислота)
 - крестоцветные (антиоксиданты)
 - яблоки (пектин)
- Ограничение калорийности питания**
 - вегетарианство
 - полное безжировое питание
 - отказ от насыщенных жиров
 - медленно усваиваемые углеводы
- Замедление метаболических процессов**
 - гипобиоз
 - летаргический сон

НЕОБХОДИМО ИЗУЧАТЬ ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА СТАРЕНИЕ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА



ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРИЧИН СНИЖЕНИЯ И ОКОНЧАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

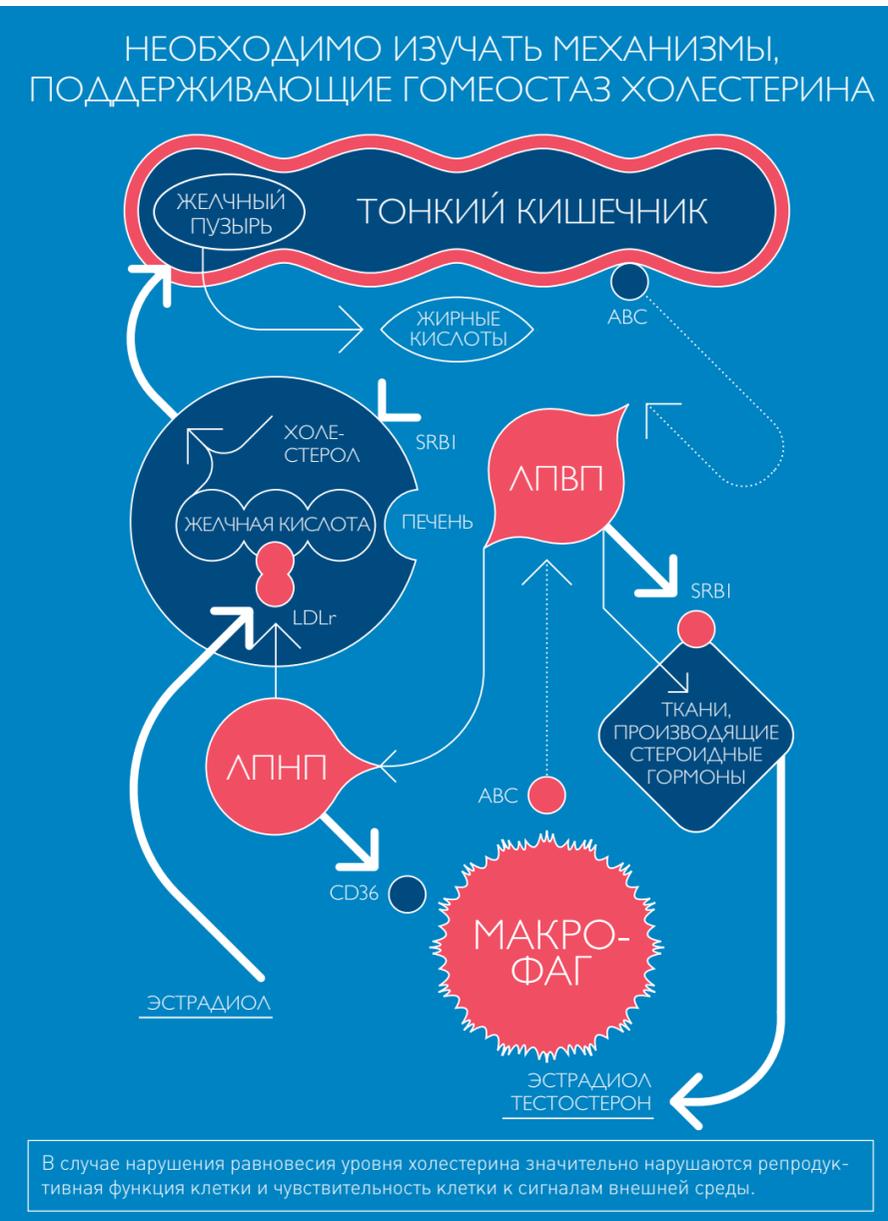
- Изучение связи метаболизма глюкозы и жирных кислот с метаболизмом холестерина:**
 - Стеатоз печени и атеросклероз
 - Холестерозы желчного пузыря
 - Инсулинорезистентность и атеросклероз
 - Гендерные особенности метаболизма холестерина
- Изучение роли половых гормонов в регуляции метаболизма энергетических субстратов:**
 - Эстрогены и жировая ткань
 - Андрогены и мышечная ткань
- Исследование причин гендерных различий в продолжительности жизни:**
 - Метаболические особенности у женщин в пре- и постменопаузальном периоде
 - Мужское старение.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТИОЛОГИИ АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗРАСТОМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Определение понятия «ассоциированное с возрастом заболевание»:**
 - Генетическая предрасположенность
 - Влияние факторов окружающей среды
 - Влияние образа жизни
 - Расовые различия
- Исследование взаимосвязи между возрастными изменениями метаболизма энергетических субстратов и развитием возрастзависимых патологий:**
 - атеросклероз
 - гипертоническая болезнь
 - инсулиннезависимый диабет 2-го типа
 - дисбактериоз кишечника
 - аутоиммунные заболевания
 - рак
 - нейродегенеративный процесс
 - остеопороз

- Разработка методов профилактики возрастзависимых заболеваний:**
 - немедикаментозные методы
 - физические нагрузки
 - диета
 - средства народной медицины
 - фармакологические средства

- Исследование непатологических типов старения и феномена долгожительства.**



МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ, ДОЛГОЛЕТИЯ И СТАРЕНИЯ ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Все классические теории старения имеют между собой много общего, различаясь постулированием причин и акцентированием тех или иных аспектов старения. Математическое моделирование позволяет сравнивать различные теории, выделять их общие положения и проверять их соответствие современным данным о старении и долголетию.

Старение физиологических систем организма необходимо рассматривать с двух позиций: детально описывать саму систему (структуру), и её поведение (функцию).

В настоящее время существует множество моделей, описывающих функционирование физиологических систем, находящихся в стационарном режиме (работающих в «быстром» времени). Однако моделей, в которых рассматривается поведение этих систем в «медленном» времени (процессы старения) практически нет.

Целью моделирования является как анализ собственно старения рассматриваемых систем, так и получение основы для построения их моделей в рамках концепции естественных технологий. Она была предложена в 1989 году академиком А.М. Уголевым и является системно-биологической основой математического моделирования процессов старения. В рамках этой концепции организм рассматривается как система, реализующая различные технологические цепочки поддержания жизни. В биологических системах технология представляет собой совокупность механизмов и способов преобразования вещества, энергии и информации для обеспечения целостности организма.

Важное место в моделировании процессов старения займёт сценарный подход,

позволяющий проводить многовариантный ситуационный анализ процессов старения, включая наступление смерти. Сценарий связывает между собой, с одной стороны, изменение внешних условий, а с другой – изменение собственных переменных системы. Сценарный подход в рамках концепции естественных технологий может применяться для прогнозирования поведения систем организма и определения продолжительности жизни человека при тех или иных экологических, социальных и экономических условиях.

Для моделирования продолжительности активной жизни могут использоваться многостадийные демографические модели, марковские и полумарковские модели, модели с нечёткой логикой. Модели рассматривают различные уровни потери здоровья от полного здоровья до смерти. Модели различаются по характеристикам законов перехода между состояниями и по принципам отнесения индивидуума к конкретным состояниям.

Старение, продолжительность жизни, изменение состояния здоровья подвержены множеству неконтролируемых факторов и описываются как случайные процессы, которые можно изучать только при их массовом проявлении, то есть при изучении групп индивидуумов и популяций. При этом существенным оказывается учёт специфики собираемых статистических данных и специфические свойства популяции.

Очевидно, что для всестороннего изучения процессов старения с помощью методов математического моделирования необходима целевая широкомасштабная научно-исследовательская программа.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ

АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ РЕГУЛИРОВАНИЯ И УПРАВЛЕНИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ КАК ОСНОВА ИЗУЧЕНИЯ ФЕНОМЕНА СТАРЕНИЯ

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

МОДЕЛИРОВАНИЕ НОРМАЛЬНОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ

- Моделирование модулирующих процессов «аллостатической нагрузки» на развитие старения и продолжительность жизни
- Моделирование изменения свойств и накопления окисленных белков с возрастом. Влияние на состояние организма человека.
- Моделирование старения «здорового» организма
- Моделирование «возрастной» заболеваемости
 - роль возрастных и хронических заболеваний в сокращении продолжительности жизни по сравнению с предсказываемой
- Моделирование прогерии
- Моделирование болезни Альцгеймера

СТАРЕНИЕ И ОПТИМАЛЬНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

- Математическое моделирование эволюционно оптимальных стратегий развития, репродукции и выживания
- Моделирование индивидуальных паттернов реализации оптимальных эволюционных стратегий (яйценесение у плодовых мушек).
- Моделирование возникновения долгоживущих особей как результат индивидуальных особенностей распределения ресурсов
- Моделирование индивидуальных и популяционных механизмов репродуктивного и пострепродуктивного поведения с точки зрения оптимальности ПЖ

МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА НА ЕГО ОКРУЖЕНИЕ И РОЛЬ ЭТИХ РЕАКЦИЙ В СТАРЕНИИ

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

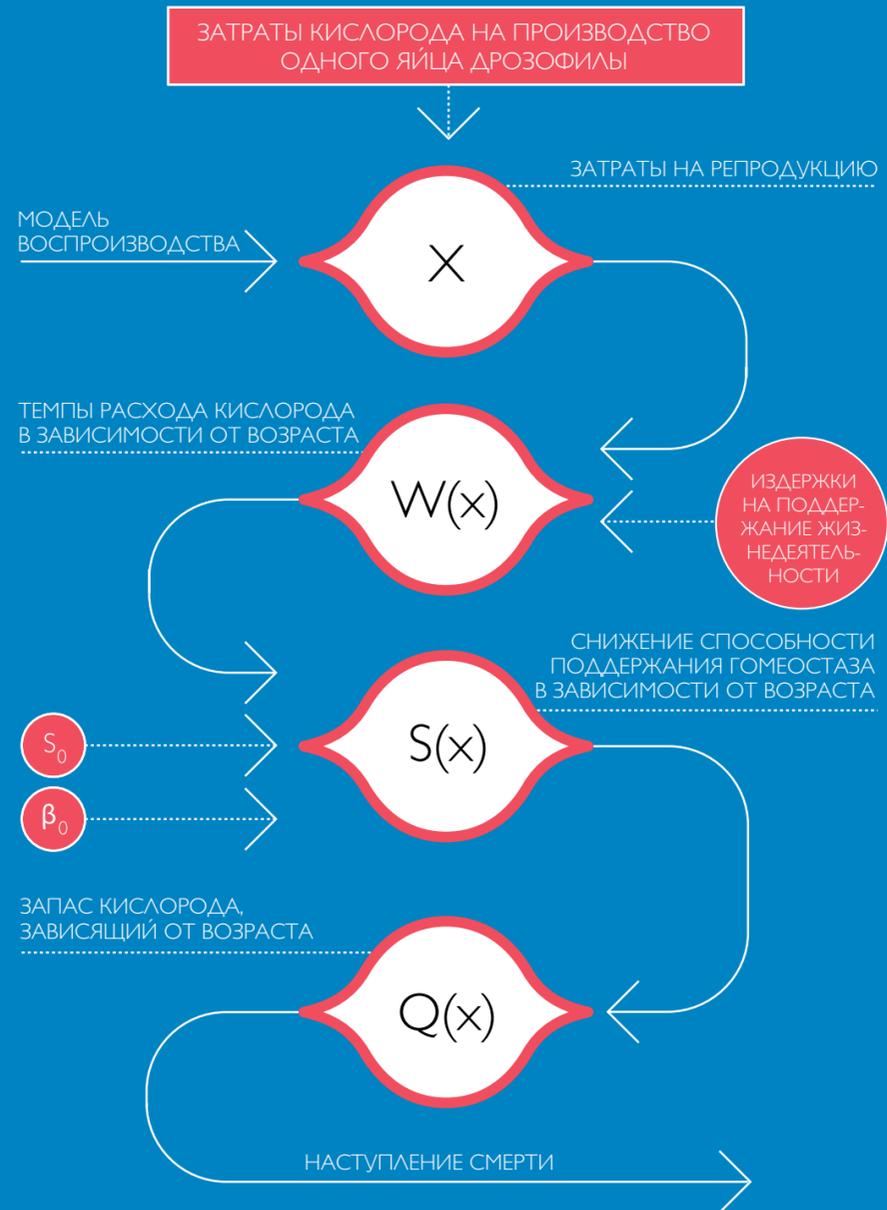
ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ

- Математическое обоснование предопределённости старения как оптимальной стратегии эволюции
 - оценка оптимальности процессов естественного отбора
 - проверка гипотезы оптимальности при искусственном отборе
- Математическое моделирование процессов искусственного отбора, направленного на увеличение продолжительности жизни
- Взаимосвязь эволюции и сознания человека (сознание как продукт эволюции, сознание как механизм эволюции).



НЕОБХОДИМО ИЗУЧАТЬ СООТНОШЕНИЕ РАСХОДОВ ЭНЕРГИИ НА РЕПРОДУКЦИЮ И ПОДДЕРЖАНИЕ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

У ДРОЗОФИЛЫ ОТ ЭТОГО СООТНОШЕНИЯ ЗАВИСИТ ПРОЦЕСС СТАРЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ



В представленной модели энергия рассчитывается в кислородных единицах. Потребление кислорода (с темпом $W(x)$) приводит к появлению оксидативных частиц, так что его гомеостатическая способность $S(x)$ с возрастом снижается. В результате падает и кислородный ресурс $Q(x)$. При его падении до нуля наступает смерть, что и определяет продолжительность жизни организма.

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ МЕХАНИЗМОВ СТАРЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА:

- Моделирование процессов старения нервной системы
- Моделирование процессов старения головного мозга
- Моделирование старения регуляторных систем организма
- Возрастное старение в моделях энергетики организма
- Моделирование процессов деления и роста клеток и морфогенеза
- Моделирование субклеточных транспортных процессов (проникновение белков через мембрану, облегченный транспорт, активный транспорт)
- Моделирование роли клеточных процессов в старении
- Модель виртуальной стареющей ткани
- Моделирование систем контроля онтогенеза
- Математическая модель старения костного мозга и кроветворной системы
- Математическая модель старения сердца и сосудистой системы
- Математическая модель старения репродуктивной системы организма
- Математическая модель старения гормональной системы
- Виртуальная модель стареющего организма:
 - создание модели нематоды **C.elegans**;
 - создание модели организма плодовой мушки дрозофилы;
 - создание модели организма человека.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ В РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ОРГАНИЗМА

РАЗРАБОТКА КОНЦЕПЦИИ СТАРЕНИЯ КАК СНИЖЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ ЕСТЕСТВЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ
(А.М. Уголев, 1989; В.Н. Новосельцев, 1992)

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

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНТЕГРИРУЮЩИХ СВЯЗЕЙ В СИСТЕМЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ОРГАНИЗМА

- Моделирование блока гомеостаза как центрального элемента, объединяющего процессы естественных технологий
- Моделирование междисциплинарных интерфейсов старение/гомеостаз и гомеостаз/старение
- Моделирование гомеоклаза (снижение управляемости организма при старении).

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА КАК СУЩЕСТВЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ СИСТЕМЫ ЕСТЕСТВЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

- Желудочно-кишечный тракт
- Лёгочная система
 - Почки
 - Печень
- Костный мозг (кроветворная система)
- Кровообращение
- Иммунная система
 - Центральная и периферическая нервные системы
 - Терморегуляция
 - Гормональные системы

СЦЕНАРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ В РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ОРГАНИЗМА

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



МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

РАЗРАБОТКА ОБЩИХ КОНЦЕПЦИЙ МОДЕЛИРОВАНИЯ И МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

- Животные:
 - Разработка математических моделей для предсказания продолжительности жизни дрозофилы
 - Разработка математических моделей для предсказания жизни у плодовых мушек Medfly и Mexfly
 - Разработка математических моделей для предсказания продолжительности жизни у грызунов (мыши, крысы).
 - Человек:
 - Определение генетических детерминантов
 - Выяснение роли окружающей среды и медицинского обслуживания в изменении продолжительности жизни.

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

- Животные:
 - Модели с дебилизацией (супинное поведение).
 - Разработка возрастных биологических индексов (поведенческих, физиологических).
- Человек:
 - Разработка возрастных биологических индексов
 - Математические модели биологического возраста
 - Моделирование болезней старения
 - Моделирование процессов дизабильности
 - Математические модели инвалидности

- Моделирование результатов воздействия на мозг (электрические, электромагнитные и т.д.) с целью продления жизни
 - Моделирование результатов фармакологических воздействий с целью продления жизни (протеомика)
- Моделирование результатов субклеточных воздействий на продолжительность жизни (ион Скулачёва)
 - Моделирование влияния криогенных воздействий на продолжительность жизни
 - Моделирование стрессорных воздействий
 - Моделирование эффекта гормезиса
- Анализ связей между стрессоустойчивостью и ПЖ у модельных животных и у человека.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ С ЦЕЛЬЮ УВЕЛИЧЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

- Влияние холодных воздействий
- Моделирование калорических ограничений и ограничений питания
- Анализ роли ограничения репродукции
- Моделирование роли генетических модификаций
- Влияние условий жизни и различных этнических и религиозных культур на продолжительность жизни (индейцы Ache, секта гуттеритов, мормоны и пр.)
- Применение геропротекторов (мелатонин, пептиды и т.д.)
- Анализ эффектов радиации
- Анализ и моделирование слабых воздействий на организм человека.

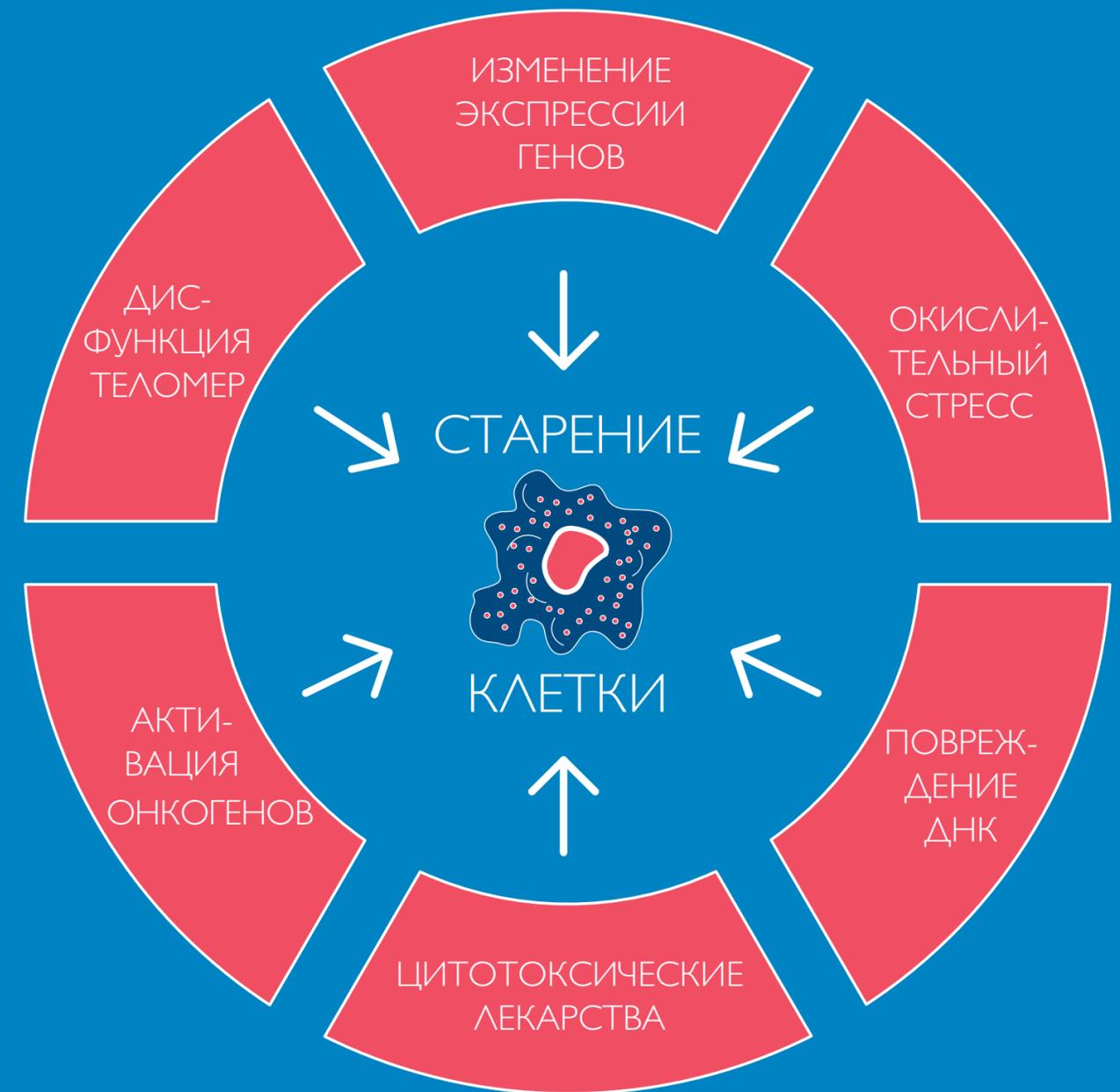
АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА В ИСТОРИЧЕСКОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ

- Моделирование изменения продолжительности жизни человека на основании палеодемографических данных. Расчёт таблиц дожития и распределения возраста смерти
- Моделирование и анализ феномена радикального увеличения продолжительности жизни человека от древности до нашего времени.

АНАЛИЗ И РАЗВИТИЕ СУЩЕСТВУЮЩИХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ (КРИТИКА, ВЫЯВЛЕНИЕ ДОСТОИНСТВ И НЕДОСТАТКОВ)

- Математическое моделирование феномена существования видовой продолжительности жизни
- Развитие классических моделей продолжительности жизни с учётом гетерогенности популяции
- Подход Л. Пиантанелли
- Гомеостатический подход В.Н. Новосельцева
- Рассмотрение прочих моделей.

НЕОБХОДИМО ИЗУЧАТЬ ВСЕ ФАКТОРЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ КЛЕТЧНОЕ СТАРЕНИЕ



РАЗВИТИЕ МЕТОДОЛОГИИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ, ПОТЕРИ ЗДОРОВЬЯ И СМЕРТНОСТИ

ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К МОДЕЛИРОВАНИЮ СТАРЕНИЯ

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

ПОСТРОЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ, УЧИТЫВАЮЩИХ НЕОПРЕДЕЛЁННОСТИ В СТРУКТУРЕ И ПАРАМЕТРАХ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА

- Применение современных методов анализа данных в условиях неопределённости. Учёт частичной наблюдаемости процессов старения и потери здоровья
- Развитие формальных стохастических моделей старения.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ СТАРЕНИЯ ПО НЕПОЛНЫМ ДАННЫМ

- Формулировка требований к объёму и качеству информации, необходимой для идентификации математических моделей старения
- Экспериментальная оценка точности получаемых моделей по симулированным данным.

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

- Планирование экспериментов по влиянию ограничения питания на продолжительность жизни и старение
- Планирование экспериментов по влиянию стрессорных воздействий на продолжительность жизни и старение
- Планирование экспериментов по роли ограничения репродукции
- Планирование экспериментов по увеличению продолжительности жизни при применении геропротекторов.

РАЗВИТИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ БАЗЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ СТАРЕНИЯ

- Анализ специализированных языков моделирования с точки зрения их использования для моделирования старения (Simula, SBML и пр.)
- Создание компьютерных математических моделей старения, учитывающие принципы эволюции человека и животных.

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

Методы анализа, учитывающие специфику и организацию сбора данных

- Построение математических моделей изменения показателей здоровья, заболеваемости и смертности населения на основании продольных и поперечных данных (включая когортный анализ по данным, полученным по временным срезам)

Анализ данных популяционной генетики

- Математическое моделирование для поиска генетических детерминант здорового долголетия.

Математическое моделирование и анализ связи хронической заболеваемости со старением и смертностью людей.

- Изучение и моделирование связи между уровнем хронической инвалидизации и смертностью в пожилых возрастах
- Моделирование влияния сочетанной заболеваемости на смертность.

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

Генетический уровень:

- Моделирование влияния экспрессии генов, общих для человека и животных на продолжительность жизни
- Анализ роли эволюционно консервативных генов.

Субклеточный уровень

- Моделирование процессов репарации и повреждение белков (протеомика).

Системный уровень

- Моделирование гомеостаза и гомеоклаза у человека и животных.

Клеточный уровень:

- Моделирование восстановительных реакций, защищающих организм животных и человека от повреждений. Оксидативная уязвимость организма
- Моделирование реакций потребления, выработки и запасаения энергии на клеточном уровне для объяснения различий в видовой продолжительности жизни животных и человека.

Внешние воздействия:

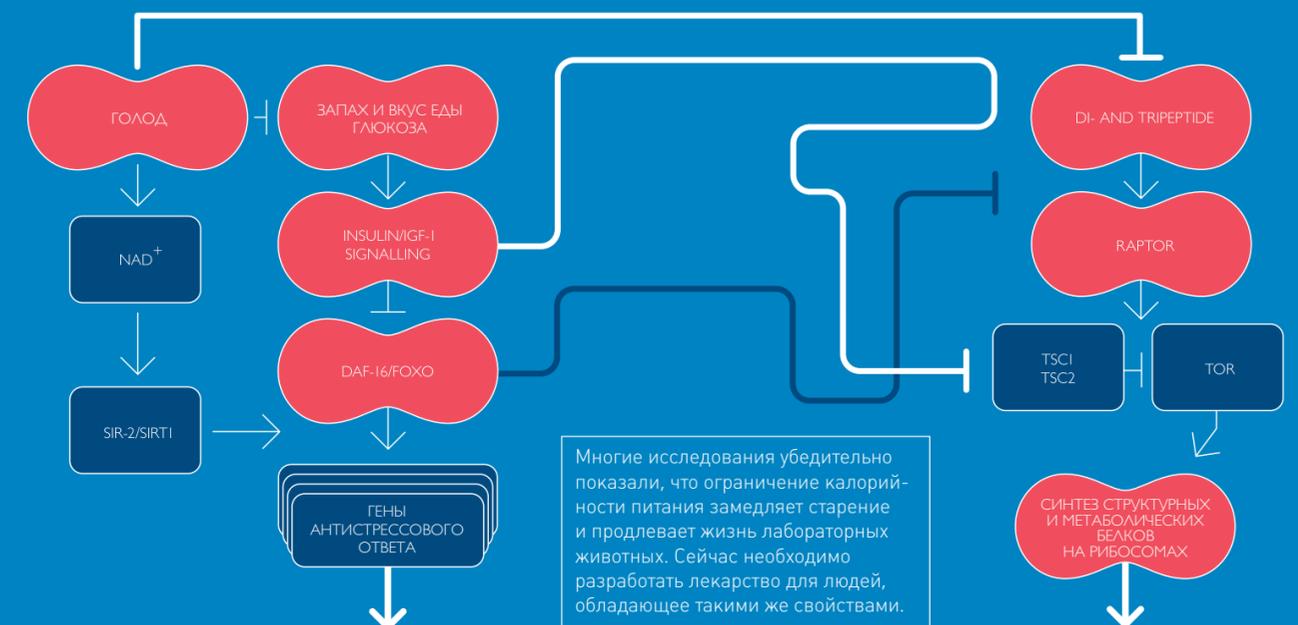
- Разработка математических моделей, описывающих эффекты влияния внешних воздействий на продолжительность жизни лабораторных животных в терминах адаптации, перераспределения энергии между жизненно важными функциями организма и нормы реакции

- Моделирование влияния на продолжительность жизни событий и воздействий, оказываемых на организм на различных этапах онтогенеза (животные и человек)
- Математическое моделирование принципов потери здоровья, общих для животных и человека.

Эволюционные механизмы

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

НЕОБХОДИМО РАЗРАБОТАТЬ МЕТОДИКИ ПРОДЛЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ЖИЗНИ НА ОСНОВЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

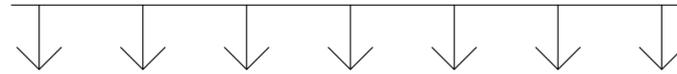


НЕКОТОРЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТАРЕНИЯ И РЕПРОДУКЦИИ

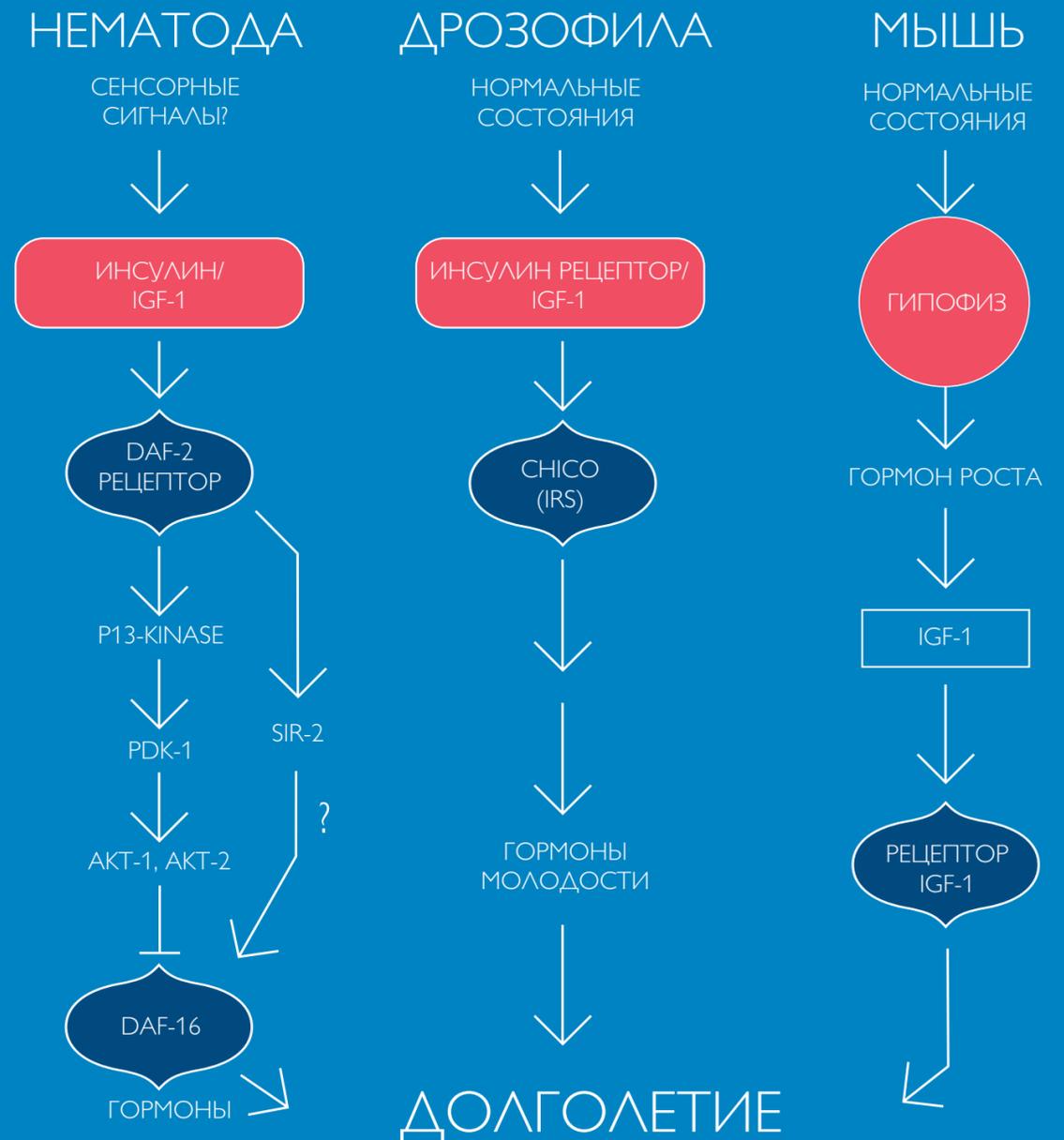
- **Изучение возрастных изменений репродуктивной функции и поиск методов их коррекции:**
 - Дисбаланса половых гормонов при старении;
 - Снижения либидо;
 - Накопления мутаций и aberrаций в половых клетках;
 - Механизмов гибели половых клеток.
- **Исследование механизмов антагонизма репродукции и долголетия:**
 - Эндокринного влияния гонад на соматические ткани;
 - Перераспределения пластических и энергетических ресурсов от сомы к герме;
 - Поведенческих затрат на репродукцию.
- **Изучение продолжительность жизни с точки зрения взаимовлияния полов:**
 - Влияние мужского пола на продолжительность жизни женского пола, и наоборот;
 - Материнское наследование.
- **Анализ механизмов половых различий (диморфизма) продолжительности жизни в связи с генетикой пола:**
 - Социальная компонента;
 - Выявление генетических причин повышенных поведенческих рисков гибели у мужского пола.
 - Биологическая компонента:
 - Гетерогаметный и гомогаметный пол;
 - Различия нейроэндокринной регуляции между полами;
 - Скорость укорочения теломер в зависимости от пола;
 - Различия антиокислительного статуса полов;
 - «Эффект бабушки» (эволюционная роль женщин в воспитании нескольких новых поколений как фактор, способствующий продлению жизни представителей женского пола).

ВЛИЯНИЕ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ

- 
- **Исследование механизмов возникновения и регуляции окислительного стресса** при нормальной жизнедеятельности и при старении:
 - Проверка теории интенсивности жизнедеятельности;
 - Взаимосвязь парциального давления кислорода с долголетием;
 - Механизмы формирования окислительного стресса и его регуляции, роль свободных радикалов в старении и гормезисе.
 - **Воздействие различных температурных режимов на скорость старения:**
 - Механизмы влияния температуры на скорость старения;
 - Температурный гормезис;
 - Белки теплового шока как факторы антистарения.
 - **Влияние темноты, постоянного освещения и нормального светового режима на скорость старения:**
 - Интенсификация жизнедеятельности на свету как фактор укорочения длительности жизни:
 - Активизация репродукции;
 - Изменение соотношения отдыха и активности.
 - Угнетение нейроэндокринной регуляции в условиях темноты.
 - **Исследования ионизирующей радиации как фактора, влияющего на скорость старения:**
 - Радиационный гормезис;
 - Радиационный адаптивный ответ;
 - Гиперчувствительность к облучению в малых дозах;
 - Радиационный онкогенез.
 - **Анализ диеты как потенциального регулятора скорости старения:**
 - Регуляция калорийности пищи;
 - Качественный состав пищи для достижения долголетия.
 - **Анализ механизмов влияния гипергравитации в качестве индуктора эффектов для продолжительности жизни.**

НЕОБХОДИМО ИЗУЧАТЬ, КАК ВЛИЯЕТ ОГРАНИЧЕНИЕ КАЛОРИЙНОСТИ ПИТАНИЯ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

У многих видов животных ограничение калорийности питания позволяет не только продлить жизнь, но и затормозить развитие ассоциированных с возрастом заболеваний.



БУДЕМ ПРИЗНАТЕЛЬНЫ,
ЕСЛИ ВЫ НАЙДЕТЕ ВРЕМЯ
ВЫСКАЗАТЬ ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ
ПО РЯДУ ВОПРОСОВ,
КАСАЮЩИХСЯ ПЛАНА
«НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ»:

1. Какие меры необходимо предпринять для объединения усилий международного научного сообщества для реализации плана **Наука против старения**?
2. Лично Вам было бы интересно принять участие в такой работе? И если да – то в каком качестве:

РЕДАКТОРА,
РАЗРАБОТЧИКА,
ОРГАНИЗАТОРА?

3. Какие убедительные аргументы нужно привести для формирования социального заказа на масштабные научные исследования старения?
4. Какие конкретные направления исследований старения вы считаете приоритетными и наиболее перспективными?
5. Хотели бы Вы принять участие в научной конференции, посвященной разработке международного плана «Наука против старения»?

ДЛЯ НАС ОЧЕНЬ ВАЖНО ВАШЕ МНЕНИЕ.
МЫ ВСЕГДА ОТКРЫТЫ ДЛЯ ОБЩЕНИЯ
И РАДЫ ЕДИНОМЫШЛЕННИКАМ!

www.scienceagainstaging.com
anti.starenie@gmail.com



Составители:

Анатолий Михальский

кандидат технических наук, институт проблем управления
им. В.А. Трапезникова РАН (Москва)

Алексей Москалёв

доктор биологических наук, Институт биологии научного
Центра Уральского отделения РАН (Сыктывкар)

Василий Новосельцев

доктор технических наук, профессор институт проблем управления
им. В.А. Трапезникова РАН (Москва)

Елена Терёшина

доктор биологических наук РНИИ Геронтологии
Минздрава РФ (Москва)

НАУКА ПРОТИВ СТАРЕНИЯ



МОСКВА · РОССИЯ · 2008

www.scienceagainstaging.com