

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ ЖИВОТНЫХ

© 2017 г. Е. Ю. Брусенцев^a, М. А. Тихонова^{a, b, c}, Ю. Э. Гербек^a,
Д. С. Рагаева^a, И. Н. Рожкова^a, С. Я. Амстиславский^{a, *}

^aФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090 Новосибирск, пр. Лаврентьева, д. 10

^bНИИ физиологии и фундаментальной медицины
630117 Новосибирск, ул. Тимакова, д. 4

^cНовосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ)
630090 Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

*E-mail: amstis@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 22.09.2016 г.

Окончательный вариант получен 08.10.2016 г.

В обзоре приведена классификация типов старения, представлены основные теории старения и механизмы, лежащие в основе этого комплексного биологического феномена. Особое внимание уделено возрастным изменениям в центральной нервной системе млекопитающих и человека. Перечислены экспериментальные модели, созданные на животных с целью изучения старения. Приводятся данные о современных подходах к коррекции процесса старения, перечисляются химические соединения и другие факторы, которые способны его замедлять и влиять на связанные с возрастом заболевания.

Ключевые слова: теории старения, онтогенез, центральная нервная система, экспериментальные модели старения

DOI: 10.7868/S0475145017020033

ВВЕДЕНИЕ

Старение является сложным биологическим феноменом, который изучается целым рядом научных дисциплин. Согласно Фролькису (1992), старение организма – это разрушительный процесс, вызываемый комплексом регуляторных и стохастических факторов и определяемый генетически детерминированной биологической организацией живой системы. Современные представления о биологических основах и типах старения во многом основаны на трудах Калеба Финча. Финч (Finch, 1990) выделил три типа старения: быстрое (rapid), постепенное (gradual) и пренебрежимое (negligible).

К животным с быстрым типом старения относятся те, у которых срок жизни подходит к концу вскоре после наступления половой зрелости. Это такие животные, как нематода (с максимальной продолжительностью жизни – МПЖ = 30 дней), дрозофила (МПЖ = 60 дней), тихоокеанский лосось (МПЖ = 3–6 лет). Животные с быстрым темпом старения являются семейными, т.е. имеют лишь один цикл размножения. У видов с быстрым типом старения часто происходит одновременное массовое вымирание особей в популяции, например, после нереста у лосося.

В группу животных с постепенным типом старения Финч относит такие разные по продолжи-

тельности жизни виды, как, например, мышь (МПЖ = 4.2 года) и человек (МПЖ = 122.4 года). Старение особей в этой группе существенно различается по времени начала и темпу развития (Finch, 1990). Возрастные дисфункции возникают постепенно и не обязательно прогрессируют сразу после начала репродукции. Большинство животных этой группы являются итеропарными, т.е. имеют несколько циклов размножения в течение жизни.

Особый интерес для изучения феномена старения представляют виды с пренебрежимым старением. Их идентифицируют по следующим критериям: отсутствие возрастания смертности в зависимости от возраста; отсутствие снижения репродуктивного потенциала после полового созревания; отсутствие снижения физиологических способностей и резистентности к заболеваниям с возрастом.

В базе данных AnAge: The Animal Ageing and Longevity Database (<http://genomics.senescence.info/species>) приведен список из семи видов животных, отвечающих критериям пренебрежимого старения. Среди них находится: алеутский морской окунь (*Sebastes aleutianus*), европейский протей (*Proteus anguinus*), расписная черепаха (*Chrysemys picta*), американская болотная черепаха (*Emydoidea blandingii*), восточная коробчатая черепаха (*Terrapene carolina*), красный морской еж

(*Mesocentrotus franciscanus*), океанический венус (*Arctica islandica*). МПЖ для этих видов варьирует в интервале от 61 года для расписной черепахи (Congdon et al., 2003) до 507 лет для океанического венуса (Butler et al., 2013). Причины такого долгожительства могут быть связаны с постоянным ростом особей, как например, у алеутского морского окуня (Munk, 2001), а также у черепах-долгожителей и океанического венуса (Зюганов, 2008). Также пренебрежимое старение может быть обусловлено высокой активностью внутриклеточных антиоксидантов, как у океанического венуса (Abele et al., 2008), или хорошей регенерацией, как у красного морского ежа (Короткова, 1997). Гибель особей с пренебрежимым старением происходит по разным причинам, например, из-за того, что более взрослые особи не способны конкурировать с молодыми.

Следует отметить, что среди исследователей нет единого мнения о том, сколь велик список видов, которых можно квалифицировать, как виды с пренебрежимым старением и в этот список может сильно варьировать в трудах авторитетных экспертов по данному вопросу, однако не все из этих видов отвечают в строгом смысле перечисленным выше критериям (Бойко, 2007; Зюганов, 2008). Возможно, что видов с пренебрежимым старением гораздо больше, чем считается в настоящее время, и в будущем, по мере развития науки и более подробного изучения малоисследованных видов, этот список будет пополняться.

Среди млекопитающих, интересным видом с точки зрения изучения процессов старения является голый землекоп (*Heterocephalus glaber*), МПЖ = 28 лет *ex situ* (Buffenstein, 2005). Ранее считалось, что у голых землекопов не возникает злокачественных новообразований с возрастом, однако недавно случаи возникновения этого рода заболеваний были зарегистрированы (Delaney et al., 2016). В силу этих и других новых фактов голых землекопов нельзя, в строгом смысле, отнести к видам с пренебрежимым старением, однако, будучи естественными долгожителями, они представляют собой весьма важную исследовательскую модель.

Феномен пренебрежимого старения с одной стороны усложняет определение понятия “старость”, но, с другой стороны, может помочь понять биологические механизмы, лежащие в основе этого явления. У некоторых перечисленных видов можно найти общие признаки: непрерывный рост (рыбы, черепахи, иглокожие, моллюски), регенерация (иглокожие, моллюски), повышение плодовитости с возрастом (рыбы, черепахи). По мнению В.В. Зюганова, “если рассматривать старение как универсальную и хроническую запрограммированную болезнь, то сравнительно изучая близкие виды животных, у которых эта болезнь присутствует и отсутствует, можно надеяться

найти пути устранения или компенсации этой болезни” (Зюганов, 2008).

ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ

На сегодняшний день существует множество теорий, объясняющих, почему стареет живой организм (Medawar, 1952; Harman, 1956; Williams, 1957; Olovnikov, 1973; Dilman et al., 1986; Schulz-Aellen, 1997; Skulachev, 1999; Kirkwood, 2005; Ladiges, 2014). Существуют различные классификации теорий старения, например, весьма популярно деление на стохастические (вероятностные) теории и теории запрограммированного старения (Schulz-Aellen, 1997). Ниже приведены лишь основные, наиболее известные теории, которые можно с некоторой степенью условности объединить в три группы: “биохимические”, “генетические” и “молекулярно-генетические”.

Биохимические теории старения

Центральным постулатом этих теорий является то, что повреждения клеток возникают из-за воздействия различных химических соединений, которые могут приводить к изменению макромолекул и приводить к деградации клеток и состоящего из них организма. Наиболее известным примером такого рода разрушающих агентов являются свободные радикалы (Harman, 1956). Свободнорадикальная теория — одна из наиболее основательно разработанных теорий старения, исходит из того, что при метаболизме в клетках, особенно в их митохондриях, образуются свободные радикалы, такие, как супероксидный анион, пероксид водорода, гидроксильный радикал, которые могут взаимодействовать с различными макромолекулами, в том числе белками, липидами и нуклеиновыми кислотами в клетках и повреждать их (Harman, 1956; Speakman, Selman, 2011). В организме имеется целый ряд механизмов защищающих клетки от губительного действия свободных радикалов; такие как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидазы, каталаза и другие, которые способны обезвреживать и выводить свободные радикалы из организма (Speakman, Selman, 2011). Именно благодаря активности этих веществ клетки сохраняют свою жизнеспособность длительное время. Свободнорадикальная теория долгое время развивалась бок о бок и в русле теории “интенсивности жизни” (Rate-of-living theory) основное положение которой было сформулировано еще в 1908-м году немецким физиологом Максом Рубнером. Согласно Рубнеру, организмы с интенсивным обменом имеют более короткое время жизни, а с менее интенсивным — более продолжительную жизнь. Еще ранее идеи теории “интенсивности жизни” обсуждались Августом Вейсманом: “второй фактор влияющий на продолжительность жизни чисто фи-

зиологический: это интенсивность с которой живет животное, скорость с которой происходит ассимиляция и другие, важные для жизни процессы” (Weissman, 1889).

В последнее время свободнорадикальная теория переживает не самые лучшие времена, поскольку множество фактов противоречат этой теории (Perez et al., 2009). Тем не менее, если принять данность, что причинно-следственная связь между образованием свободных радикалов и продолжительностью жизни далеко не столь проста, как представлялось ранее, теория продолжает оставаться актуальной и в наши дни (Speakman, Selman, 2011).

Благодаря окислительному стрессу и последующей агрегации внутриклеточные белки и липиды формируют гранулы липофусцина; это присуще как человеку, так и другим млекопитающим, причем с возрастом липофусцин накапливается во многих органах и тканях организма, что является индикатором его старения (Höhn, Grune, 2012; Youssef et al., 2016). Липофусцин подвергается фагоцитозу и попадает внутрь лизосом, но может и накапливаться в цитозоле (Höhn, Grune, 2012). Кроме липофусцина, известны и другие относительно инертные химические соединения, которые присутствуют и в клетках здорового молодого организма, но существенно возрастают в количестве с возрастом и при некоторых болезнях (Youssef et al., 2016). Эти продукты деградации белков и липидов накапливаются и перегружают клетки, что негативно влияет на их функции (Höhn, Grune, 2012).

Генетические теории старения

К наиболее известным генетическим теориям старения относятся теория накопления мутаций, сформулированная Медаваром (Medawar, 1952), и теория антагонистической плейотропии, предложенная в 1957 году Уильямсом (Medawar, 1952; Williams, 1957).

Теория накопления мутаций предполагает, что генетические повреждения связаны с возникновением и накоплением различных мутаций. Согласно данной теории, эти мутации, передающиеся через половые клетки из поколения в поколение, приводят к возрастанию “генетического груза” в популяциях и к снижению жизнеспособности отдельных особей (Medawar, 1952). Мутации могут накапливаться и в соматических клетках в течение жизни из-за воздействия на организм негативных факторов среды, которые повреждают ДНК и могут приводить к нарушению экспрессии некоторых генов (Borash et al., 2007).

Антагонистическая плейотропия сводится к тому, что некоторые гены могут проявлять себя позитивно в ранний период развития организма и негативно в более поздний период онтогенеза

(Williams, 1957). Примером является ген, отвечающий за синтез белка-онкосупрессора p53. Продукт экспрессии этого гена защищает организм от возникновения опухолей, блокируя аномальную клеточную пролиферацию, но в то же время, может угнетать и деление стволовых клеток и, как следствие, приводить к преждевременному старению организма (Ungewitter, Scoble, 2009). Недавно для гена ANK3, кодирующего белок цитоскелета нейронов, была показана антагонистическая плейотропия и связь с продолжительностью жизни, стрессом и аффективными расстройствами (Rangaraju et al., 2016).

Однако у здоровых долгожителей были обнаружены варианты гена p53, предрасполагающие к возникновению злокачественных опухолей (Bonafe et al., 1999). Более того, представленность большинства аллелей, предрасполагающих к возрастным заболеваниям, у долгожителей не отличается от основной популяции (Beekman et al., 2010). Тем не менее, было выявлено 19 однонуклеотидных полиморфизмов ОНП, которые достоверно чаще встречаются у долгожителей, но они не ассоциированы с возникновением заболеваний (Sebastiani et al., 2013). Многие из этих аллелей связывают с устойчивостью к влиянию окружающей среды, а также внутренним факторам.

В исследованиях на животных обнаружено множество генов, мутации которых изменяют продолжительность жизни. Так уменьшение активности сигнального пути гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (GH/IGF1) у мышей, а также нематод и дрозофил, за счет репрессии генов, входящих в эту группу, приводит к существенному повышению продолжительности жизни (Bergman et al., 2008). Причем у животных, мутантных по некоторым генам каскада GH/IGF1, таким как Prop1 и Pit1, наблюдается карликовость. Большой срок жизни (41 год) ночницы Бранта (*Myotis bairdii*), одного из самых маленьких млекопитающих, вероятно, также связан с обнаруженными заменами в трансмембранных доменах GH и IGF1 и делеции в трансмембранном домене рецептора гормона роста (GHR) (Seim et al., 2013). Вероятно, именно изменения в сигнальном пути GH/IGF1 является причиной нарушения теории “интенсивности жизни” случае ночницы Бранта, связывающая маленький размер животного с высокой продолжительностью жизни.

Молекулярно-генетические теории старения

К наиболее известным молекулярно-генетическим теориям относятся теломерная (Olovnikov, 1973) и эпигенетическая теория (Kirkwood, 2005). Живые клетки, за исключением эмбриональных и опухолевых, способны делиться ограниченное число раз — это так называемый “предел Хейфлика” (Hayflick, Moorhead, 1961). Молекулярно-генетические теории исходят из того, что возника-

ющие повреждения связаны непосредственно с молекулой ДНК, что приводит либо к прекращению деления клетки (укорачивание теломер), либо к снижению экспрессии отдельных генов, что обусловлено механизмом метилирования ДНК. Повышенная активность некоторых ферментов, которые участвуют в репарации ДНК, также может влиять на продолжительность жизни (Burkle, 2001), а нарушение экспрессии генов, отвечающих за синтез этих ферментов, наоборот, приводит к ее сокращению.

Предел Хейфлика был объяснен тем, что при репликации ДНК происходит укорачивание концевых участков хромосом — теломер (Olovnikov, 1973; Kalrouzos et al., 2016), что, в свою очередь, объясняет ограниченность деления клетки и последующее старение организма. В 1985 году К. Грейдер и Э. Блэкберн был обнаружен фермент теломеразы, который отвечает за восстановление их длины (Greider, Blackburn, 1985). Главным образом за это открытие Элизабет Блэкберн совместно с Кэрол Грейдер и Джеком Шостаком получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за 2009 год. Данный фермент активен в эмбриональный период и практически не синтезируется в большинстве соматических клеток в постнатальном онтогенезе, поэтому теломеры укорачиваются с каждым клеточным циклом, что приводит к достижению предела Хейфлика (Fragkiadaki et al., 2016).

Однако, как у долго-, так и короткоживущих форм морских ежей, например, не выявили ассоциации возраста с укорочением теломер, равно как и с активностью фермента теломеразы (Francis et al., 2006). Вероятно, этот механизм не является главенствующим для продления жизни у организмов с пренебрежимым старением. Следует отметить, что длина теломер определяет продолжительность жизни клеток, но не организма в целом. Старение является сложным многофакторным процессом и теломерная теория отражает лишь одну из его сторон. Свободнорадикальное окисление может способствовать ускорению укорачивания теломер, что является точкой пересечения двух теорий, свободнорадикальной и теломерной (von Zglinicki, 2002). К тому же ген, который отвечает за синтез теломеразы, является плеiotропным, что связывает данную теорию с упомянутой выше теорией антагонистической плеiotропии.

Старение сопровождается накоплением эпигенетических модификаций, в частности, изменением профиля метилирования генома. Подавляющее большинство цитозин (70–90%), находящихся в CG-динуклеотидах, в норме постоянно метилированы. Меньшая часть CG-динуклеотидов, которые в основном сосредоточены в CG-островках, могут иметь различный профиль метилирования. CG-островки часто расположены в промоторных областях генов, и уровень их метилирования может играть существенную роль в экспрессии

различных генов (Huidobro et al., 2013). Известно, что около 10% генов при старении изменяют свою экспрессию, а процессы старения сопровождаются общим снижением метилирования генома (Bollati et al., 2009). В то же время, уровень метилирования CG-островков при старении может изменяться как в сторону его увеличения, так и в сторону снижения или не меняться вовсе. Это может быть связано как со стохастическими процессами, влиянием эндогенных и экзогенных факторов (что показано на близнецах), так и с различиями в генетической последовательности отдельных взятых участков (Fraga et al., 2005; Ашапкин и др., 2016). Так, промоторы с большим количеством CpG-динуклеотидов становятся гиперметилированными, а с меньшим — гипометилированными.

В работах последнего десятилетия были выявлены гены, профиль метилирования которых линейно коррелирует с биологическим возрастом организма (Horvath, 2013). В недавно опубликованной статье проф. Стива Хорвата было описано 353 последовательности в геноме человека, являющихся “эпигенетическими часами старения”, т.к. данные об их уровне метилирования могут быть успешно использованы в качестве маркера биологического возраста (Horvath, 2013).

Для ряда эпигенетических модификаций (“эпимутаций”), накапливающихся при старении, установлено, что они вызывают активацию генов, репрессированных в норме, и наоборот (Salpea et al., 2012). Эти изменения, по-видимому, являются причиной возникновения некоторых возрастных заболеваний (Brunet, Berger, 2014).

ОСОБЕННОСТИ СТАРЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

К старению центральной нервной системы (ЦНС) в полной мере применимы общие теории старения, описанные выше, но есть и характерные особенности. Следует отметить, что мозг имеет крайне высокие энергетические потребности. Около 20% кислорода и 25% глюкозы, потребляемых организмом человека, идут на обеспечение функционирования мозга, который составляет только 2% от общей массы тела (Belanger et al., 2011). Вследствие этого нервные клетки наиболее чувствительны к гипоксии, окислительному стрессу, метаболическим и гомеостатическим нарушениям. Поэтому реакции нервной ткани на происходящие в организме с возрастом изменения могут быть более выражены, чем в других тканях и органах. Как утверждает известный геронтолог А.Г. Бойко “...жизненный потенциал большинства тканей млекопитающих намного превышает МПЖ их организма в целом. Другими словами, мозг млекопитающих убивает остальную сому” (Бойко, 2007). По этой причине, а также потому, что именно благодаря высокоразвитому мозгу человек занял исключительное по-

ложение среди других животных, на особенностях старения нервной системы следует остановиться отдельно.

Нейроны в большей мере, чем другие ткани, подвержены неблагоприятным воздействиям от накопления токсичных продуктов метаболизма, а также “балластных” продуктов окисления белков и липидов, поскольку, в силу своей пост-митотической природы, не способны разбавлять их концентрацию делением клеток (Youssef et al., 2016). Лишь около 30% нейронов обновляются у взрослых людей в результате нейрогенеза и лишь в отдельных структурах головного мозга, однако, эффективность этого процесса также снижается с возрастом (Kempermann, 2015). Ситуация осложняется тем, что нейроны имеют протяженные отростки – нейриты (дендриты и аксоны): общение с этими частями нервных клеток осуществляется путем сложной системы внутриклеточного антеро- и ретроградного транспорта, которая, по видимому, снижается с возрастом. Так, в недавних исследованиях прижизненной визуализации наглядно продемонстрировано нарушение аксонального транспорта митохондрий в нейронах ганглия сетчатки у мышей в возрасте 23–25 месяцев (Takahara et al., 2015).

Следует также отметить важное реципрокное влияние нервной системы на старение организма. Поскольку основные железы внутренней секреции являются ключевыми элементами осей, контролируемых ядрами ЦНС, нарушения функции этих ядер неизбежно вызывает дисфункции гормональных систем. На основании этого феномена в 1980–1990-е годы были выдвинуты нейроэндокринные теории, связывавшие напрямую старение организма с нарушением гипоталамической регуляции (Dilman et al., 1986). Однако прямых экспериментальных подтверждений и развития данные теории не получили. Отдельные работы по нейроэндокринным взаимодействиям при старении ведутся и в настоящее время, но дают зачастую противоречивые результаты и интерпретации (Gupta, Morley, 2014).

Существует множество гипотез, предполагающих различные механизмы и причины дегенерации нервной системы при старении и связанных со старением нейродегенеративных заболеваний. В качестве основных факторов эти гипотезы предполагают: прионы, окислительный стресс, нарушения клеточного цикла, иммунопатологию, нейровоспаление и т.д. Рассмотрим наиболее разработанные из этих гипотез.

Мозг и нервная ткань характеризуются высочайшим уровнем метаболизма, включая потребление больших количеств кислорода для генерации АТФ в митохондриях, что, в свою очередь, неизбежно приводит к повышенной продукции активных форм кислорода (АФК) и усилению окислительного стресса (Espinete et al., 2015). Бо-

лее того, в мозге лимитированы возможности антиоксидантной защиты вследствие ограниченной проницаемости гемато-энцефалического барьера (Shukla et al., 2011). Важным фактором также является повышенное содержание в ЦНС жирных кислот, которые особенно сильно подвержены окислению под действием АФК (Chen et al., 2008). Дополнительные механизмы включают повышенное содержание и накопление с возрастом железа, являющегося катализатором реакций образования свободных радикалов, в ряде областей мозга (черная субстанция, хвостатое ядро, бледный шар), а также нейровоспаление, которое находится в тесных реципрокных отношениях с окислительным стрессом: продукты перекисного окисления липидов могут вызывать воспаление через активацию иммунной системы (Vochkov et al., 2010). В то же время активация макрофагов и микроглии связана с продукцией большого количества АФК (Block, Hong, 2005), что ведет к “порочному кругу” хронического нейровоспаления. Все эти процессы вносят существенный вклад в гибель нейронов с возрастом и развитие нейродегенеративных заболеваний.

Для нейродегенеративных заболеваний характерно образование патологических белковых агрегатов, откладывающихся в мозге и оказывающих нейротоксическое действие: накопление β -амилоида и тяжелей тау-агрегатов при болезни Альцгеймера, α -синуклеина с образованием телец Леви при болезни Паркинсона и демении с тельцами Леви, хантингтина при болезни Хантингтона, а также прионов и других белков (Xilouri, Stefanis, 2010). Конкретные механизмы, запускающие патологическую агрегацию белков, остаются до сих пор не ясными, однако результаты экспериментальных исследований и клинические данные указывают на важную патогенетическую роль окислительного стресса, нейровоспаления, дефектов системы контроля качества белка (аутофагии) и митохондрий (митофагии) (Espinete et al., 2015).

Следует упомянуть еще одну особенность нервной системы. Дифференцировка, развитие, выживание и функционирование нейронов находится под контролем ряда факторов, получивших название нейротрофические факторы или нейротрофины. Эти соединения регулируют рост аксонов, ветвление дендритов, паттерны иннервации, экспрессию белков, необходимых для нормального функционирования нейронов, включая синтез нейромедиаторов и ионных каналов. В зрелой нервной системе нейротрофины контролируют синаптическую функцию и синаптическую пластичность, продолжают модулировать выживаемость нейронов (Huang, Reichardt, 2001). Еще одним аспектом, который необходимо осветить, является нейрогенез, поскольку развитие нейродегенеративных нарушений и сопутствующих расстройств когнитивных функций связывают с возрастным снижением скорости восстановле-

ния нервных клеток. Термином нейрогенез обозначают процесс, в течение которого нейрональные клетки-предшественники входят в клеточный цикл, проходят стадии дифференцировки в зрелые нейроны и встраиваются в нейрональные сети (Kempermann, 2015; DeCarolis et al., 2015). В период эмбрионального развития нейрогенез активно происходит во всех отделах мозга, однако с возрастом он резко ограничивается. Так, у человека и мыши нейрогенез в коре головного мозга заканчивается в раннем постнатальном периоде (DeCarolis et al., 2015). Тем не менее, обнаружены, по крайней мере, две области мозга, где нейрогенез продолжается и у взрослых млекопитающих, включая человека: субвентрикулярная зона (SVZ) боковых желудочков мозга и субгранулярная зона (SGZ) зубчатой извилины гиппокампа (Eriksson et al., 1998; Sanai et al., 2011).

В экспериментах на грызунах показано, что из SGZ новообразованные нейроны мигрируют на короткие расстояния в гранулярный слой зубчатой извилины гиппокампа, где становятся зрелыми гранулярными нейрональными клетками, тогда как из SVZ клетки мигрируют на большие расстояния, в обонятельные луковицы, где становятся тормозными нейронами (DeCarolis et al., 2015). В гиппокампе взрослых особей новообразованные нейроны обладают высокой пластичностью и, по видимому, играют ключевую роль в обучении и памяти (Aimone et al., 2014).

Частично эти данные могут быть экстраполированы и на человека. В исследованиях на людях нейрогенные клетки-предшественницы обнаруживали в гиппокампе людей старше 70 и даже 100 лет (Eriksson et al., 1998; Knoth et al., 2010). Результаты приведенных работ свидетельствуют, что популяция гранулярных клеток гиппокампа взрослого человека обновляется, хотя и очень медленно: примерно 700 новообразованных нейронов встраиваются каждый день в зубчатую извилину гиппокампа, что соответствует уровню годового обновления популяции гранулярных клеток этой области примерно на 1.75% (Spalding et al., 2013). С другой стороны, у человека практически отсутствует нейрогенез в обонятельных луковицах (Sanai et al., 2011) в отличие от значимого уровня нейрогенеза в этой области у мышей и крыс (Kornack, Rakic 1999). В обеих областях взрослого нейрогенеза число клеток-предшественниц и их пролиферация снижается с возрастом (Luo et al., 2006). Воздействие пренатального стресса может привести к таким отсроченным эффектам во взрослой жизни, как снижение уровня нейрогенеза в гиппокампе и нарушение гиппокамп-зависимых процессов, вовлеченных в процессы формирования памяти (Ortega-Martínez, 2015).

ЭМБРИОГЕНЕЗ, ФЕНОПТОЗ И ГЕНЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СКОРОСТЬ РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА

Скорость преимплантационного развития является важнейшей характеристикой, присущей каждому виду млекопитающих (Брусенцев и др., 2014). В исследованиях на мышах было обнаружено, что имеются межлинейные различия темпов развития как в пре- (Scott, Whittingham, 1996), так и в постимплантационном (Pallares, Gonzalez-Bulnes, 2008) периоде. Скорость раннего развития зародышей определяется, главным образом, геном Ped (Preimplantation embryo development), ассоциированным с главным комплексом гистосовместимости (Goldbard et al., 1982). Причем отдельные линии мышей имеют свою генетически обусловленную скорость развития эмбрионов *in vivo* до имплантации, и эта специфичная для естественного развития той или иной линии скорость воспроизводится и в экспериментах *in vitro* (Scott, Whittingham, 1996). Имеются данные о том, что при культивировании *in vitro* разные линии мышей развиваются с разной скоростью, что, в свою очередь, может быть связано с различной по длительности задержкой развития на стадии 2-х бластомеров (Scott, Whittingham, 1996). Сравнительное исследование разных линий мышей и их гибридов выявило, что быстрое развитие эмбрионов является доминирующим признаком, а также то, что со скоростью развития эмбрионов ассоциирован такой признак как половой диморфизм по весу в потомстве (Goldbard et al., 1982; Scott, Whittingham, 1996). Не исключено, что скорость развития во время пре- и (или) постнатального онтогенеза связана со скоростью старения и продолжительностью жизни, однако этот вопрос еще предстоит исследовать. Август Вейсман был первым (или одним из первых), кто предложил рассматривать старение и смерть организмов, как эволюционно приобретенный механизм программируемой гибели и элиминации индивидуумов (Weissman, 1889). Развивая идеи А. Вейсмана, В.П. Скулачев предложил термин “феноптоз” (Скулачев, 1999). Согласно В.П. Скулачеву, с возрастом активируются программы апоптоза (программируемой гибели клеток) и, через органоптоз (программируемую гибель органов), реализуется программа гибели индивидуумов, что может иметь адаптивное значение для сообщества индивидуумов (Скулачев, 1999; Skulachev, 1999). Имеются разные точки зрения, каким образом реализуется феноптоз. Ким Льюис (1999), например, считает, что феноптоз реализуется через угнетение механизма клеточной репарации (Lewis, 1999). А.Г. Бойко, который также является последовательным сторонником идей Августа Вейсмана, весьма образно сформулировал, что “старение млекопитающих это не что иное, как генетическая болезнь со смертельным исходом” (Бойко, 2007), причем ее причиной, согласно

А.Г. Бойко является дифференцировка клеток радиальной глии в астроциты в постнатальном онтогенезе млекопитающих и, как результат этого – постмитотический дизайн головного мозга, что делает организм весьма чувствительным к стохастической реализации генетической программы старения. Все перечисленные эксперты в области геронтологии, каждый по своему, утверждают, что старость является реализацией онтогенетической программы развития организма. Безусловно, события пренатального онтогенеза могут влиять на характер старения и во многом определять характер и сроки наступления определенных болезней, как убедительно было показано Дэвидом Баркером (Barker, 1995). В этой связи, изучение эффектов воздействия на самых ранних стадиях развития млекопитающих – на стадии преимплантационного эмбриона – на фенотип взрослого организма представляет большой научный и практический интерес (Рагаева и др., 2015), особенно, если исследовать роль этих воздействий в ходе раннего преимплантационного развития на характер старения.

МОДЕЛИ СТАРЕНИЯ, СОЗДАННЫЕ НА ЖИВОТНЫХ

Такие модели созданы на различных животных, в частности, одной из моделей раннего старения является мутация дрозофилы, при наличии которой отсутствует способность синтезировать супероксиддисмутазы. Эти мутанты отличаются укороченной продолжительностью жизни (Чистяков, Денисенко, 2010).

Больше всего моделей с укороченной продолжительностью жизни и (или) ускоренным старением создано на мышах, из них наиболее известны: линия мышей с нокаутированным геном *Klotho* (Kuro et al., 1997), с нокаутированными обеими аллелями онкосупрессора *p53* (Artandi et al., 2000) или частичной инактивацией того же гена (Tuner et al., 2002), мыши с нокаутированным геном *Ku-80* (Lim et al., 2000), с мутацией гена, ответственного за синтез белка *Ku-86* (Vogel et al., 1999), или с мутацией в гене *Xpd* (De Boer et al., 2002). Особо следует отметить линию *SAM* (Senescence Accelerated Mouse), которая была получена путем селекции мышей линии *AKR/J* (Takeda et al., 1997) и трансгенных мышей, которые несут дополнительные копии гена гормона роста, что приводит к увеличению его продукции (Steger et al., 1993). Продолжительность жизни таких мышей приблизительно вдвое короче по сравнению с контролем и у них выявлены признаки преждевременного старения; такие мыши рано достигают половой зрелости и раньше прекращают размножаться (Steger et al., 1993).

Некоторые линии мышей и крыс создавались как модели определенных патологий, но при этом обнаружилось, что они отличаются от обычных

продолжительностью жизни. К таким моделям относится, например, линия мышей с генетически обусловленным ожирением (*ob/ob*) (Smith et al., 1991). Значительное уменьшение продолжительности жизни выявлено также у тучных крыс *Zucker* (Johnson et al., 1997). Трансгенные мыши, которые несут в себе ген рака молочной железы *HER-2/neu*, отличаются повышенной частотой развития аденокарцином молочных желез и меньшей продолжительностью жизни по сравнению с контролем (Stocktin et al., 1993). У самок-гомозигот с мутацией *gcd*, которая приводит к дефициту герминативных (зародышевых) клеток, происходит преждевременное репродуктивное старение из-за гибели зародышевых клеток еще в эмбриональном развитии (Duncan, Chada, 1993). Нокаутированные по гену теломеразы мыши являются моделью для выяснения роли уменьшения длины теломер на уровне всего организма, что также является моделью старения (Kipling, Farager, 1999).

У мышей с мутацией в гене *Period 2*, который регулирует циркадный ритм, обнаружили увеличение частоты развития новообразований и повышенную чувствительность к радиации, что проявлялось преждевременным старением (Fu et al., 2002). Хурд и Ральф исследовали роль циркадного ритма в старении на золотистых хомячках (*Mesocricetus auratus*) с мутацией ритмоводителя *tau*, при этом обнаружилось, что различные нарушения циркадного ритма уменьшают продолжительность жизни (Hurd, Ralph, 1998).

Интересной моделью для изучения процессов старения являются мыши, у которых нокаутирована одна из копий *IGF1* рецептора (*igfr1*). Для самок *IGF1R+/-* характерно увеличение продолжительности жизни на 33% по сравнению с соответствующим контролем. Гетерозиготные самцы тоже имеют увеличенную продолжительность жизни (Holzenberger et al., 2003). Другая линия мышей, имеющих увеличенную продолжительность жизни, несет нокаутированный ген *p66*. В отсутствие белка, кодируемого геном *p66*, увеличивается устойчивость клеток к окислительному стрессу (Nemoto et al., 2002). У этих животных клетки становятся более устойчивыми к апоптозу, вызванному неблагоприятными воздействиями, в частности, перекисным окислением (Migliaccio et al., 1999).

Крысы линии OXYS как модель преждевременного старения и связанных с ним заболеваний

Уникальной генетической моделью преждевременного старения и связанных с ним заболеваний является созданная в ИЦиГ СО РАН линия крыс *OXYS*, селекция которой была начата еще под руководством одного из патриархов современной генетики биохимии, молекулярной биологии Рудольфом Иосифовичем Салгаником. Ее история берет начало с 1970-х гг., когда селекцией

и инбридингом крыс Wistar, чувствительных к катарактогенному эффекту галактозы, была создана сублиния W/SSM (аббревиатура SSM означает Салганик—Соловьева—Морозкова), которую авторы представили, как модель наследственной галактоземии (Соловьева и др., 1975). В 5-ти первых поколениях развитие катаракты провоцировали содержанием крыс на обогащенной галактозой диете. В последующих поколениях селекции, уже без нагрузки галактозой, сыгравшей, видимо, роль мутагена, у крыс помимо катаракты и галактоземии, спонтанно развивались кардиомиопатия, сколиоз, эмфиземы, предраковые состояния (Salganik et al., 1994).

Интерес к линии возрос после выявления методом электронного парамагнитного резонанса повышенной способности гомогенатов печени и миокарда генерировать активные формы кислорода в ответ на добавление перекиси водорода (Salganik et al., 1994). На основании этих результатов крысы были зарегистрированы Р.И. Салгаником в международной базе RGD (Rat genome database) как линия OXYS с ключевой характеристикой “врожденная гиперпродукция радикалов кислорода”. Тогда же были выявлены нарастающие с возрастом дисфункции митохондрий, которые рассматривались как одна из наиболее вероятных причин гиперпродукции радикалов кислорода и преждевременного старения крыс OXYS (Шабалина и др., 1995).

На сегодняшний день линия насчитывает уже свыше 100 поколений селекции и характеризуется комплексом нарушений, таких как дистрофия сетчатки (Markovets et al., 2011), катаракта, протекающая на фоне дистрофических изменений сетчатки (Markovets et al., 2011), ранняя инволюция тимуса (Obukhova et al., 2009) и остеопороз (Muraleva et al., 2012). Для крыс OXYS характерна также артериальная гипертензия (Bobko et al., 2005).

Продолжительность жизни крыс OXYS снижена почти на треть по сравнению с крысами Wistar (Колосова и др., 2011). Уникальность данной модели определяет комплексность проявлений признаков старения уже в относительно молодом возрасте. Это позволяет использовать крыс OXYS как для исследования молекулярно-генетических механизмов старения и возникновения связанных с ним заболеваний, так и для оценки способов их лечения и профилактики.

Следует отметить, что у крыс OXYS наблюдается ускоренное старение мозга (Stefanova et al., 2010) и задержка формирования микроциркуляторного русла в ранний постнатальный период (Sergeeva et al., 2006). Обнаружены схожие симптомы с болезнью Альцгеймера, в частности, наблюдается нарушение в секреции мелатонина, а также накопление токсичных форм амилоида- β (Stefanova et al., 2014).

Пример успешного использования крыс OXYS для изучения эффектов препаратов, направленных на смягчение системных эффектов старения и профилактику болезней старения – выявление терапевтического потенциала митохондриального антиоксиданта пластохинонил-децил-трифенилфосфония (SkQ1, “ионы Скулачева”). Он способен замедлять развитие катаракты и ретинопатии и снижать выраженность патологических изменений хрусталиков и сетчатки (Stefanova et al., 2010; Markovets et al., 2011) и других признаков ускоренного старения (Kolossova et al., 2012).

Селекция крыс OXYS в течение последних десятилетий успешно проводится под руководством д.б.н. Н.Г. Колосовой, которая координирует научные исследования проводимые с использованием данной модели (Колосова и др., 2011; Kolossova et al., 2012). Недавно эта линия была успешно редеривирована авторами данной статьи и имеется в коллекции SPF-вивария ИЦиГ СО РАН в SPF (specific pathogen free) статусе, а эмбрионы крыс этой линии помещены в криобанк созданный в ИЦиГ СО РАН (Амстиславский и др., 2015).

БОЛЕЗНИ СТАРЕНИЯ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

Следует разделять собственно старение и болезни старения (Johnson et al., 1999; Yach et al., 2004). При старении организма происходит возникновение и накопление множества хронических заболеваний, однако набор этих болезней отличается и возникают они в разные сроки у разных особей. Благодаря развитию медицины удается смягчить эффект и уменьшить смертность от многих болезней возникающих в старости, что увеличило среднюю продолжительность жизни во многих странах, однако это не повлияло на максимальную продолжительность жизни человека (Johnson et al., 1999).

К наиболее распространенным возрастным болезням относятся, прежде всего, заболевания сердечно-сосудистой системы: гипертония, ишемическая болезнь сердца и атеросклероз, которые часто встречаются в комбинации и их осложнения являются одной из главных причин преждевременной смерти человека (Babatsikou, Zavistanou, 2010; Shah et al., 2015). С возрастом повышается вероятность возникновения различных опухолей и прежде всего злокачественных, которые, наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, представляют максимальную угрозу для жизни человека (Gonzalez-Puertos et al., 2015). Наряду с этим, с возрастом нарушается обмен веществ, что, в конечном счете, приводит к сахарному диабету, атеросклерозу, остеопорозу и нейродегенеративным расстройствам (Bandela et al., 2015; Pugazhenthii et al., 2016).

Среди нарушений, вызванных старением являются нейродегенеративные процессы, включающие как уменьшение числа нервных клеток, так и их морфологические изменения, приводящие к сбоям в нормальном функционировании нервной системы, включая расстройства нейрональной и синаптической пластичности, метаболизма нейромедиаторов. Так, пожилой возраст является основным фактором развития болезни Альцгеймера: ее встречаемость составляет 1–2% среди населения в возрасте 65 лет и доходит до 50% в возрасте 85 лет (Imtiaz et al., 2014). Это нейродегенеративное заболевание характеризуется тяжелыми расстройствами кратковременной и долговременной памяти и других когнитивных функций, ориентации и приводит в конечном итоге к смерти (Sanchez-Mut, Graff, 2015). Другим распространенным и привлекающим большое внимание исследователей во всем мире связанным с возрастом заболеванием нервной системы является болезнь Паркинсона, симптомы которого включают мышечную ригидность, тремор и гипокинезию, развивающиеся из-за разрушения дофаминергических нейронов в регулирующих моторные функции областях головного мозга (Feng et al., 2015).

Согласно Лэйдигезу (Ladiges, 2014), выделено четыре основных системы контроля за такими ключевыми для старения процессами, как: нарушение процессинга белка и работы эндоплазматической сети; снижение синтеза гистондеацетилаз, которые отвечают за удаление ацетильной группы лизина геномных гистонов и влияют на экспрессию генов; подавление АМФ-активируемой протеинкиназы, что приводит к неэффективному использованию энергии и чрезмерному накоплению жира; активация бета-адренергических рецепторов, что приводит к эмоциональному стрессу (Ladiges, 2014). Согласно этому представлению, существует фармакологический подход с использованием трех известных и безопасных лекарств, способных продлить жизнь и повысить ее качество: фенилмасляная кислота, которая улучшает функционирование эндоплазматической сети (Ayala et al., 2011); метформин, который активизирует АМФ-активируемую протеинкиназу, являющуюся ключевым звеном в энергетическом балансе организма, а также метаболизме глюкозы и жиров (Quentin et al., 2011); пропранолол, который является бета-блокатором и нормализует работу сердечно-сосудистой системы (Palm et al., 2006).

Теория контроля качества (Ladiges, 2014) получила в последнее время развитие в связи с изучением феномена аутофагии. Аутофагия представляет собой сегрегацию цитоплазмы в аутофагосомы с последующим слиянием с лизосомами, вследствие чего происходит ферментативная деградация их содержимого с образованием мономеров, которые могут быть вновь использованы в процессах биосинтеза. Подробно описаны механизмы и функциональное значение аутофагии (Bento et al., 2016).

Аутофагия является последним рубежом защиты клетки от токсических белков и единственным механизмом удаления поврежденных органелл. При макроаутофагии сегрегация цитоплазмы чаще всего неселективная, но может протекать и избирательно — различают аутофагию митохондрий (митофагия), эндоплазматического ретикулума (ретикулофагия), пероксисом (пексофагия), агресом (агрефагия) и т.д. (Klionsky et al., 2016). К другим защитным эффектам аутофагии относится анти-апоптогенное действие, связанное со снижением активации каспаз (Hou et al., 2010).

Превентивная активация аутофагии продлевает жизнь многим изученным организмам (дрожжам, червям, насекомым, мышам) (He et al., 2013). Поэтому модуляция аутофагии считается новой перспективной областью поиска терапевтических воздействий при болезнях старения. Тем не менее, активация аутофагии должна применяться с осторожностью, поскольку встречаются и данные о том, что клеточному выживанию способствует пониженная активность аутофагии (Kang, Avery, 2008).

В последнее время внимание ученых привлекают также патологические модификации нормальных молекул организма, такие как гликирование и гликозилирование (Taniguchi et al., 2016). В присутствии избыточных количеств сахаров белки и липиды претерпевают модификации с образованием конечных продуктов гликирования. Одним из следствий этих процессов является, в частности, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты, что приводит к усилению окислительного стресса (Taniguchi et al., 2016). Данный механизм рассматривается как важное патогенетическое звено при старении организма и развитии возрастных заболеваний — сахарного диабета и его осложнений, атеросклероза и нейродегенеративных расстройств (Pugazhenthil et al., 2016).

Существует целый ряд химических соединений, которые способны продлять жизнь живым организмам. Например, для борьбы со старением и его последствиями были созданы антиоксиданты с высокой активностью — ионы Скулачева (SkQ1), которые в экспериментальных условиях продлевали жизнь различным животным: мышам, слепушонкам и хомячкам Кэмпбелла (Anisimov et al., 2011). На данный момент времени в аптеках уже можно купить препараты, содержащие SkQ1, которые применяют для предупреждения катаракты. Планируется создание на основе ионов Скулачева препаратов более широкого спектра действия, направленных на профилактику возрастных заболеваний. Другой митохондриально-адресованный антиоксидант, метиленовый синий, в недавнем исследовании американских ученых показал целый спектр позитивных эффектов при коррекции нарушений на клеточной модели прогерии (преждевременного старения) (Xiong et al., 2016).

Инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I) является сильным стимулятором метаболизма и может успешно применяться для снижения процессов апоптоза и более эффективного восстановления тканей (Daughaday, Rotwein, 1989). В настоящее время сформировано понятие о сигнальном пути, в который входят инсулиноподобные факторы роста (IGF-I и IGF-II) и рецептор к IGF-I, и его роль в регулировании продолжительности жизни продемонстрирована как на позвоночных (Holzenberger et al., 2003), так и на беспозвоночных (Partridge et al., 2011). Особый интерес представляет возможность продления жизни животных, которая была продемонстрирована в экспериментах на дрозофилах с мутацией по гену *Igf1* (Partridge et al., 2011). Имеются данные, полученные на мышах, свидетельствующие о том, что при нокаутировании гена *Igf1* продолжительность жизни гетерозигот по нокаутированному гену существенно увеличивается (Holzenberger et al., 2003).

Диета с ограничением потребления калорий, также способствует нормализации метаболизма, перераспределению энергии, снижению экспрессии гена *p53* и продлению жизни (Curtis, de Cabo, 2013; de Cabo et al., 2015). Как показали опыты на мышах, такая диета способна приводить к активации сиртуинов, НАД-зависимых белков с деацетилазной активностью, которые регулируют экспрессию генов, участвующих в репарации ДНК (Curtis, de Cabo, 2013). Это было подтверждено и на фибробластах человека в культуре *in vitro* (de Cabo et al., 2015).

Особо следует остановиться на факторах и препаратах, способных затормозить связанные со старением дегенеративные процессы в нервной системе. Исследователи связывают большие надежды с возможностью затормозить процессы нейродегенерации с помощью антиоксидантов (Polidori, Nelles, 2014). Другими факторами, защищающими нервную систему от процессов старения, являются вещества, способствующие активации протективного клеточного механизма аутофагии (Nah et al., 2015), а также модуляции метаболизма белков, склонных к патологической агрегации (Nalivaeva et al., 2012). В настоящее время в США проходят клинические испытания препараты, обладающие антиоксидантной активностью, и индукторы аутофагии, направленные на коррекцию различных нейродегенеративных заболеваний и когнитивных нарушений при старении, такие как литий, ресвератрол, куркумин, метформин, аналог рапамицина СС1-779 и другие (Национальный институт здоровья США – <https://clinicaltrials.gov>). В экспериментальных исследованиях на животных выявлен ряд химических соединений, которые усиливают нейрогенез у взрослых особей и способствуют восстановлению когнитивных функций: модулятор ГАМК_A рецепторов, литий, антидепрессанты флуоксетин, имипрамин и амитриптилин, метформин и другие (Costa et al., 2015).

Выявлены ассоциации между нарушениями в системе нейротрофических факторов и когнитивными дефицитами при старении, а также данные о вовлечении ряда нейротрофинов в патогенез нейродегенеративных заболеваний (Budni et al., 2015). Прямое использование данных факторов для предотвращения нейродегенерации оказалось не целесообразным, поскольку нейротрофины являются крупными белками и не проходят через гемато-энцефалический барьер, а также вызывают местные эффекты. Тем не менее, разрабатываются альтернативные подходы, направленные на модуляцию системы нейротрофических факторов. Так, например, для лечения болезни Паркинсона предполагается использование генной доставки с помощью сконструированных вирусных векторов, в которые встроены гены нейротрофинов (Hickey, Stacy, 2013). Еще один подход заключается в использовании воздействий, которые усиливают выработку эндогенных нейротрофических факторов. Например, показано, что мелатонин вызывает усиление экспрессии гена глиального нейротрофического фактора (GDNF, Glial-derived neurotrophic factor), который влияет на выживание дофаминергических нейронов и вовлечен таким образом в патогенез болезни Паркинсона (Armstrong, Niles, 2002). Предлагается использовать мелатонин в терапии этого заболевания (Phillipson, 2014). Нарботка другого важного нейротрофина BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), тесно связанного с процессами обучения и памяти, повышается при физической активности, что дало основание рекомендовать умеренные аэробные нагрузки в ходе спортивных тренировок для предотвращения и лечения когнитивных нарушений (Paillard et al., 2015).

Кроме того, показано влияние различных средовых и эндогенных факторов на уровень нейрогенеза. Так, например, физическая активность в виде бега в колесе увеличивает уровень пролиферации клеток-предшественниц у лабораторных грызунов (Holmes et al., 2004). В качестве одного из вероятных механизмов, посредством которых физические тренировки влияют на нейрогенез, может быть повышение уровней инсулиноподобного фактора роста I (IGF-1) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) (Trejo et al., 2001; Fabel et al., 2003). Обогащение среды при современных системах разведения грызунов или решение ими когнитивных задач, что связано с дополнительной стимуляцией гиппокампа, увеличивает долю предшественников нейронов, которые выживают до стадии зрелых гранулярных клеток (Kempermann, 2015). Было продемонстрировано, что долговременная потенциация в нейронах, являющаяся электрофизиологическим коррелятом обучения, повышает нейрогенез (Bruehl-Jungerman et al., 2006).

В экспериментах на мышах было показано, что некоторые природные химические соедине-

ния, выделенные из растений, способствуют активному долголетию: аллицин (улучшает память) (Moriguchi et al., 1994), целастрол (увеличивает количество нейронов) (Kiaei et al., 2005), кроцин (повышает уровень гемоглобина и лимфоцитов) (Bakshi et al., 2009), эпикатехин (уменьшает дегенерацию сосудов) (Si et al., 2011). Эти соединения позитивно влияют на качество жизни экспериментальных животных и предупреждают многие нарушения работы организма, связанные с возрастом (Leonov et al., 2015).

Есть ряд работ, связанных с благотворным действием зеленого чая, в листьях которого содержатся полифенольные катехины и танины на предупреждение старения и возрастных заболеваний у человека и повышения качества жизни в целом (Uchida et al., 1995; Sueoka et al., 2001; Zaveri, 2006). Одним из наиболее активных ингредиентов зеленого чая, благотворно воздействующих на организм млекопитающих, является эпигаллокатехин-3-галлат, который является сильным антиоксидантом, предотвращающим накопление в клетках свободных радикалов (Uchida et al., 1995; Zaveri, 2006). В опытах на крысах линии stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SP-SHR), являющихся популярной исследовательской моделью гипертонической болезни человека и ее осложнений, было показано, что это вещество снижает вероятность возникновения инсульта на фоне гипертонии и, таким образом, способно продлевать жизнь (Uchida et al., 1995). Вещества, содержащиеся в зеленом чае, способны предупреждать возникновение злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний как у трансгенных мышей с гиперэкспрессией гена TNF-альфа, так и у человека (Sueoka et al., 2001), что связано с его ингибирующим эффектом экспрессии гена TNF-альфа посредством ингибирования NF-κB и активации AP-1. Помимо снижения частоты возникновения рака и сердечно-сосудистых заболеваний (гиперхолестеринемии, атеросклероза), танины зеленого чая способствуют предупреждению и некоторых неврологических расстройств, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера (Zaveri, 2006).

В заключение следует отметить, что за те без малого 130 лет прошедшие после того, как Август Вейсман в своей знаменитой книге “Essays upon Heredity and Kindred: Biological Problems” (Weissman, 1889) поднял и обсудил фундаментальные вопросы связанные со старением, удалось достигнуть огромного прогресса в понимании конкретных механизмов, обуславливающих старение животных. Несмотря на сложность и неоднозначность этого комплексного феномена, отдельные компоненты его, такие как возрастные изменения в центральной нервной и сердечно-сосудистой системах животных и человека, изучены достаточно полно и во многих странах удалось достигнуть существенного увеличения средней

продолжительности жизни. Созданы специальные лабораторные модели, позволяющие целенаправленно исследовать отдельные аспекты старения. В результате направленного поиска получены препараты, позволяющие замедлять процессы старения и предупреждать развитие некоторых возрастных заболеваний. Однако и на сегодняшний день нет единой общепризнанной теории старения, как и нет универсальной “таблетки от старости”. Перед теми, кто исследует старение животных встают серьезные проблемы и задачи, требующие мультидисциплинарного подхода. Важной тенденцией в области исследования старения становится изучение онтогенетических особенностей и механизмов, оказывающих влияние на скорость старения на разных этапах развития организма.

Авторы благодарят О.А. Шван и Я.Д. Анфиногенову за обсуждение рукописи статьи и ценные замечания. Работа выполнена при поддержке РФФИ № 15-04-05509 и бюджетного проекта № 2 ИЦиГ СО РАН “Генетика человека и животных” № 0324-2015-0004.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Амтиславский С.Я., Брусенцев Е.Ю., Абрамова Т.О. и др. Применение репродуктивных технологий и создание криобанка генетических ресурсов лабораторных животных // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015. Т. 19. № 4. С. 367–371.
- Ашапкин В.В., Кутуева Л.И., Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика старения: накопление ошибок или реализация специальной программы? // Биохимия. 2016. Т. 81. № 1. С. 3–17.
- Бойко А.Г. Дифференцировка клеток радиальной глии в астроциты – вероятный механизм старения млекопитающих // Журн. общей биологии. 2007. Т. 68. № 1. С. 35–51.
- Брусенцев Е.Ю., Игонина Т.Н., Амтиславский С.Я. Традиционные и современные подходы к культивированию преимплантационных эмбрионов *in vitro* // Онтогенез. 2014. Т. 45. № 2. С. 73–88.
- Зюганов В.В. Нестареющие животные. Почему они живут долго, но не вечно // Использование и охрана природных ресурсов в России (информационно-аналитический бюллетень). 2008. Т. 98. № 2. С. 30–36.
- Колосова Н.Г., Акулов А.Е., Стефанова Н.А. и др. Влияние малата на развитие индуцированных ротеноном изменений мозга у крыс Вистар и OXYS: МРТ исследование // Доклады Академии Наук. 2011. Т. 437. № 2. С. 273–276.
- Короткова Г.П. Регенерация животных. Изд. СПб. ун-в. 1997. 479 с.
- Рагаева Д.С., Абрамова Т.О., Рожкова И.Н. и др. Эффекты репродуктивных технологий и SPF-статуса на некоторые характеристики крыс с артериальной гипертензией (линия НИСАГ) // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015. Т. 19. № 4. С. 383–387.
- Скулачев В.П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма // Биохимия. Т. 64. № 12. С. 1418–1426.
- Соловьева Н.А., Морозкова Т.С., Салганик Р.И. Получение сублинии крыс с признаками наследственной га-

- лактоземии и исследование их биохимических особенностей // Генетика. 1975. Т. 18. № 5. С. 63–71.
- Фролькис В.В. Адаптационно-регуляторная теория возрастного развития // Изв. РАН. Сер. биол. 1992. № 4. С. 631–634.
- Чистяков В.А., Денисенко Ю.В. Имитационное моделирование старения дрозофилы *in silico* // Успехи геронтологии. 2010. Т. 23. С. 557–563.
- Шабалина И.Г., Колосова Н.Г., Гришанова А.Ю. и др. Активность окислительного фосфорилирования, F0F1-АТФ-азы и содержание цитохромов митохондрий печени крыс с врожденным повышением способности радикалообразования // Биохимия. 1995. Т. 60. № 12. С. 45–52.
- Abele D., Strahl J., Brey T. et al. Imperceptible senescence: ageing in the ocean quahog *Arctica islandica* // Free Radical Research. 2008. V. 42. P. 474–480.
- Aimone J.B., Li Y., Lee S.W. et al. Regulation and function of adult neurogenesis: From genes to cognition // Physiol. Rev. 2014. V. 94. P. 991–1026.
- Anisimov V.N., Egorov M.V., Krasilshchikova M.S. et al. Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on lifespan of rodents // Aging (Albany NY). 2011. V. 3. P. 1110–1119.
- Armstrong K.J., Niles L.P. Induction of GDNF mRNA expression by melatonin in rat C6 glioma cells // Neuroreport. 2002. V. 13. P. 473–475.
- Artandi S.E., Chang S., Lee S.L. et al. Telomere dysfunction promotes non-reciprocal translocations and epithelial cancers in mice // Nature. 2000. V. 406. P. 641–645.
- Ayala P., Montenegro J., Vivar R. et al. Attenuation of endoplasmic reticulum stress using the chemical chaperone 4-phenylbutyric acid prevents cardiac fibrosis induced by isoproterenol // Exp. Mol. Pathol. 2011. V. 92. P. 97–104.
- Babatsikou F., Zavitsanou A. Epidemiology of hypertension in the elderly // Heal. Sci. J. 2010. V. 4. P. 24–30.
- Bakshi H.A., Sam S., Feroz A. et al. Crocin from Kashmiri saffron (*Crocus sativus*) induces *in vitro* and *in vivo* xenograft growth inhibition of Dalton's lymphoma (DLA) in mice // Asian. Pac. J. Cancer Prev. 2009. V. 10. P. 887–890.
- Bandela V., Munagapati B., Karnati R.K. et al. Osteoporosis: its prosthodontic considerations – a review // J. Clin. Diagn. Res. 2015. V. 9. P. 1–4.
- Barker D. J. Fetal origins of coronary heart disease // BMJ. 1995. V. 311. P. 171–174.
- Beekman M., Nederstigt C., Suchiman H.E.D. et al. Genome-wide association study (GWAS)-identified disease risk alleles do not compromise human longevity // PNAS. 2010. V. 107. P. 18046–18049.
- Belanger M., Allaman I., Magistretti P.J. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation // Cell Metab. 2011. V. 14. P. 724–738.
- Bento C.F., Renna M., Ghislat G. et al. Mammalian autophagy: how does it work? // Annu. Rev. Biochem. 2016. V. 85. P. 685–713.
- Berryman D.E., Christiansen J.S., Johannsson G. et al. Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: lessons from animal models // Growth Horm. IGF Res. 2008. V. 18. P. 455–471.
- Block M.L., Hong J.S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism // Prog. Neurobiol. 2005. V. 76. P. 77–98.
- Bobko A.A., Sergeeva S.V., Bagryanskaya E.G. et al. 19F NMR measurements of NO production in hypertensive ISIAH and OXYS rats // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005. V. 330. P. 367–370.
- Bochkov V.N., Oskolkova O.V., Birukov K.G. et al. Generation and biological activities of oxidized phospholipids // Antioxid. Redox. Signal. 2010. V. 12. P. 1009–1059.
- Bollati V., Schwartz J., Wright R. et al. Decline in genomic DNA methylation through aging in a cohort of elderly subjects // Mech. Ageing Dev. 2009. V. 130. P. 234–239.
- Bonafe M., Olivieri F., Mari D. et al. p53 variants predisposing to cancer are present in healthy centenarians // Am. J. Hum. Genet. 1999. V. 64. P. 292–295.
- Borash D.J., Rose M.R., Mueller L.D. Mutation accumulation affects male virility in *Drosophila* selected for later reproduction // Physiol. Biochem. Zool. 2007. V. 80. P. 461–472.
- Bruel-Jungerman E., Davis S., Rampon C. et al. Long-term potentiation enhances neurogenesis in the adult dentate gyrus // J. Neurosci. 2006. V. 26. P. 5888–5893.
- Brunet A., Berger S.L. Epigenetics of aging and aging-related disease // The J. Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2014. V. 69. P. 17–20.
- Budni J., Bellettini-Santos T., Mina F. et al. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease // Aging Dis. 2015. V. 6. P. 331–341.
- Buffenstein R. The naked mole-rat: a new long-living model for human aging research // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2005. V. 60. P. 1369–1377.
- Burkle A. Physiology and pathophysiology of poly(ADP-ribose)ylation // Bioessays. 2001. V. 23. P. 795–806.
- Butler P.G., Wanamaker A.D., Jr., Scourse J.D. et al. Variability of marine climate on the North Icelandic Shelf in a 1357-year proxy archive based on growth increments in the bivalve *Arctica islandica* // Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology. 2013. V. 373. P. 141–151.
- Chen C.T., Green J.T., Orr S.K. et al. Regulation of brain polyunsaturated fatty acid uptake and turnover // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2008. V. 79. P. 85–91.
- Congdon J.D., Nagle R.D., Kinney O.M. et al. Testing hypotheses of aging in long-lived painted turtles (*Chrysemys picta*) // Experimental Gerontology. 2003. V. 38. P. 765–772.
- Costa V., Lugert S., Jagasia R. Role of adult hippocampal neurogenesis in cognition in physiology and disease: pharmacological targets and biomarkers // Handb. Exp. Pharmacol. 2015. V. 228. P. 99–155.
- Curtis J., de Cabo R. Utilizing calorie restriction to evaluate the role of sirtuins in healthspan and lifespan of mice // Methods Mol. Biol. 2013. V. 1077. P. 303–311.
- Daughaday W.H., Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations // Endocr. Rev. 1989. V. 10. P. 68–91.
- De Boer E.J., Den Tonkelaar I., Te Velde E.R., et al. A low number of retrieved oocytes at *in vitro* fertilization treatment is predictive of early menopause // Fertil. Steril. 2002. V. 77. P. 978–985.
- de Cabo R., Liu L., Ali A. et al. Serum from calorie-restricted animals delays senescence and extends the lifespan of normal human fibroblasts *in vitro* // Aging (Albany NY). 2015. V. 7. P. 152–166.
- DeCarolis N.A., Kirby E.D., Wyss-Coray T. et al. The role of the microenvironmental niche in declining stem-cell functions associated with biological aging // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2015. V. 5. pii: a025874.

- Delaney M.A., Ward J.M., Walsh T.F. et al.* Initial case reports of cancer in naked mole-rats (*Heterocephalus glaber*) // *Vet. Pathol.* 2016. pii: 0300985816630796.
- Dilman V.M., Revskoy S.Y., Golubev A.G.* Neuroendocrine-ontogenetic mechanism of aging: toward an integrated theory of aging // *Int. Rev. Neurobiol.* 1986. V. 28. P. 89–156.
- Duncan M.C., Chada K.K.* Incidence of tubulostromal adenoma of the ovary in aged germ cell-deficient mice // *J. Comp. Pathol.* 1993. V. 109. P. 13–19.
- Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T. et al.* Neurogenesis in the adult human hippocampus // *Nat. Med.* 1998. V. 4. P. 1313–1317.
- Espinet C., Gonzalo H., Fleitas C. et al.* Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a neurotrophic approach // *Curr. Drug. Targets.* 2015. V. 16. P. 20–30.
- Fabel K., Fabel K., Tam B. et al.* VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis // *Eur. J. Neurosci.* 2003. V. 18. P. 2803–2812.
- Feng D.D., Cai W., Chen X.* The associations between Parkinson's disease and cancer: the plot thickens // *Transl. Neurodegener.* 2015. V. 4. P. 20.
- Finch C.E.* Longevity, Senescence, and the Genome. Chicago. University of Chicago Press, 1990.
- Fraga M.F., Ballestar E., Paz M.F. et al.* Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. P. 10604–10609.
- Fragkiadaki P., Tsoukalas D., Fragkiadoulaki I. et al.* Telomerase activity in pregnancy complications (Review) // *Mol. Med. Rep.* 2016. V. 14. P. 16–21.
- Francis N., Gregg T., Owen R. et al.* Lack of age-associated telomere shortening in long- and short-lived species of sea urchins // *FEBS Letters.* 2006. V. 580. P. 4713–4717.
- Fu L., Pelicano H., Liu J. et al.* The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo // *Cell.* 2002. V. 111. P. 41–50.
- Goldbard S.B., Warner C.M.* Genes affect the timing of early mouse embryo development // *Biol. Reprod.* 1982. V. 27. P. 419–424.
- Gonzalez-Puertos V.Y., Maciel-Baron L.A., Barajas-Gomez B.A. et al.* Involvement of phenotype secretor of senescent cells in the development of cancer, aging and the diseases associated with age // *Gac. Med. Mex.* 2015. V. 151. P. 491–500.
- Greider C.W., Blackburn E.H.* Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts // *Cell.* 1985. V. 43. P. 405–413.
- Greider C.W., Blackburn E.H.* Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts // *Cell.* 1985. V. 43. P. 405–413.
- Gupta D., Morley J.E.* Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and aging // *Compr. Physiol.* 2014. V. 4. P. 1495–1510.
- Harman D.* Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // *J. Gerontol.* 1956. V. 11. P. 298–300.
- Hayflick L., Moorhead P.S.* The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp. Cell Res.* 1961. V. 25. P. 585–621.
- He L.Q., Lu J.H., Yue Z.Y.* Autophagy in ageing and ageing associated diseases // *Acta Pharmacol. Sin.* 2013. V. 34. P. 605–611.
- Hickey P., Stacy M.* AAV2-neurturin (CERE-120) for Parkinson's disease // *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2013. V. 13. P. 137–145.
- Holzenberger M., Dupont J., Ducos B. et al.* IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice // *Nature.* 2003. V. 421. P. 182–187.
- Holmes M.M., Galea L.A., Mistlberger R.E. et al.* Adult hippocampal neurogenesis and voluntary running activity: circadian and dose-dependent effects // *J. Neurosci. Res.* 2004. V. 76. P. 216–222.
- Horvath S.* DNA methylation age of human tissues and cell types // *Genome Biology.* 2013. V. 14. P. 1–20.
- Hou W., Han J., Lu C. et al.* Autophagic degradation of active caspase-8: a crosstalk mechanism between autophagy and apoptosis // *Autophagy.* 2010. V. 6. P. 891–900.
- Höhn A., Grune T.* Lipofuscin: formation, effects and role of macroautophagy // *Redox Biol.* 2013. V. 19. P. 140–144.
- Huang E.J., Reichardt L.F.* Neurotrophins: roles in neuronal development and function // *Annu. Rev. Neurosci.* 2001. V. 24. P. 677–736.
- Huidobro C., Fernandez A.F., Fraga M.F.* Aging epigenetics: causes and consequences // *Molecular Aspects of Medicine.* 2013. V. 34. P. 765–781.
- Hurd M.W., Ralph M.R.* The significance of circadian organization for longevity in the golden hamster // *J. Biol. Rhythms.* 1998. V. 13. P. 430–436.
- Imtiaz B., Tolppanen A.M., Kivipelto M. et al.* Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention // *Biochem. Pharmacol.* 2014. V. 88. P. 661–666.
- Johnson P.Ft., Stern J.S., Horwitz B.A. et al.* Longevity in obese and lean male and female rats of the Zucker strain: prevention of hyperphagia // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997. V. 66. P. 890–903.
- Johnson F.B., Sinclair D.A., Guarente L.* Molecular biology of aging // *Cell.* 1999. V. 96. P. 291–302.
- Kalpouzos G., Rizzuto D., Keller L. et al.* Telomerase gene (hTERT) and survival: results from two Swedish cohorts of older adults // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2016. V. 71. P. 188–195.
- Kang C., Avery L.* To be or not to be, the level of autophagy is the question: dual roles of autophagy in the survival response to starvation // *Autophagy.* 2008. V. 4. P. 82–84.
- Kempermann G.* Activity dependency and aging in the regulation of adult neurogenesis // *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2015. V. 7. pii: a018929.
- Kiaei M., Kipiani K., Petri S. et al.* Celastrol blocks neuronal cell death and extends life in transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis // *Neurodegener. Dis.* 2005. V. 2. P. 246–254.
- Kipling D., Faragher R.G.A.* Ageing hard or hardly ageing? // *Nature.* 1999. V. 398. P. 191–192.
- Kirkwood T.B.* Understanding the odd science of aging // *Cell.* 2005. V. 120. P. 437–447.
- Klionsky D.J., Abdelmohsen K., Abe A. et al.* Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) // *Autophagy.* 2016. V. 12. P. 1–222.
- Knoth R., Singec I., Ditter M. et al.* Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years // *PLoS One.* 2010. V. 5. e8809.
- Kolosova N.G., Muraleva N.A., Zhbankina A.A. et al.* Prevention of age-related macular degeneration-like retinopathy by rapamycin in rats // *Am. J. Pathol.* 2012. V. 181. P. 472–477.
- Kornack D.R., Rakic P.* Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999. V. 96. P. 5768–5773.
- Kuro M., Matsumura Y., Aizawa H. et al.* Mutation of the mouse *Klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature.* 1997. V. 390. P. 45–51.

- Ladiges W.* The quality control theory of aging // *Pathobiol. Aging Age Relat. Dis.* 2014. V. 4. P. 24835.
- Leonov A., Arlia-Ciommo A., Piano A. et al.* Longevity extension by phytochemicals // *Molecules.* 2015. V. 20. P. 6544–6572.
- Lewis K.* Human longevity: An evolutionary approach // *Mechanisms of Ageing and Development.* 1999. V. 109. P. 43–51.
- Lim D.S., Vogel H., Willerford D.M. et al.* Analysis of ku80-mutant mice and cells with deficient levels of p53 // *Mol. Cell. Biol.* 2000. V. 20. P. 3772–3780.
- Luo J., Daniels S.B., Lenington J.B. et al.* The aging neurogenic subventricular zone // *Aging Cell.* 2006. V. 5. P. 139–152.
- Markovets A.M., Fursova A.Z., Kolosova N.G.* Therapeutic action of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on retinopathy in OXYS rats linked with improvement of VEGF and PEDF gene expression // *PLoS One.* 2011. V. 6. P. 1–8.
- Medawar P.B.* An Unresolved Problem in Biology. Lewis, 1952.
- Migliaccio E., Giorgio M., Mele S. et al.* The P66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals // *Nature.* 1999. V. 402. P. 309–313.
- Moriguchi T., Takashina K., Chu P.J. et al.* Prolongation of life span and improved learning in the senescence accelerated mouse produced by aged garlic extract // *Biol. Pharm. Bull.* 1994. V. 17. P. 1589–1594.
- Munk K.M.* Maximum ages of groundfishes in waters off Alaska and British Columbia and considerations of age determination // *Alaska Fish. Res. Bull.* 2001. V. 8. P. 12–21.
- Muraleva N.A., Ofitserov E.N., Tikhonov V.P. et al.* Efficacy of glucosamine alendronate alone in combination with dihydroquercetin for treatment of osteoporosis in animal model // *Indian J. Med. Res.* 2012. V. 135. P. 221–227.
- Nah J., Yuan J., Jung Y.K.* Autophagy in neurodegenerative diseases: from mechanism to therapeutic approach // *Mol. Cells.* 2015. V. 38. P. 381–389.
- Nalivaeva N.N., Beckett C., Belyaev N.D. et al.* Are amyloid-degrading enzymes viable therapeutic targets in Alzheimer's disease? // *J. Neurochem.* 2012. V. 120. P. 167–185.
- Nemoto S., Finkel T.* Redox regulation of forkhead proteins through a p66shc-dependent signaling pathway // *Science.* 2002. V. 295. P. 2450–2452.
- Obukhova L.A., Skulachev V.P., Kolosova N.G.* Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 inhibits age-dependent involution of the thymus in normal and senescence-prone rats // *Aging (Albany NY).* 2009. V. 1. P. 389–401.
- Olovnikov A.M.* A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon // *J. Theor. Biol.* 1973. V. 41. P. 181–190.
- Ortega-Martinez S.* Influences of prenatal and postnatal stress on adult hippocampal neurogenesis: the double neurogenic niche hypothesis // *Behav. Brain Res.* 2015. V. 281. P. 309–317.
- Paillard T., Rolland Y., de Souto Barreto P.* Protective effects of physical exercise in alzheimer's disease and parkinson's disease: a narrative review // *J. Clin. Neurol.* 2015. V. 11. P. 212–219.
- Pallares P., Gonzalez-Bulnes A.* Non-invasive ultrasonographic characterization of phenotypic changes during embryonic development in non-anesthetized mice of different genotypes // *Theriogenology.* 2008. V. 70. P. 44–52.
- Palm D., Lang K., Niggemann B. et al.* The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers // *Int. J. Cancer.* 2006. V. 118. P. 2744–2749.
- Partridge L., Alic N., Bjedov I. et al.* Ageing in *Drosophila*: the role of the insulin/Igf and TOR signalling network // *Exp. Gerontol.* 2011. V. 46. P. 376–381.
- Perez V.I., Bokov A., Van Remmen H. et al.* Is the oxidative stress theory of aging dead? // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. V. 1790. P. 1005–1114.
- Phillipson O.T.* Management of the aging risk factor for Parkinson's disease // *Neurobiol. Aging.* 2014. V. 35. P. 847–857.
- Polidori M.C., Nelles G.* Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease – challenges and perspectives // *Curr. Pharm. Des.* 2014. V. 20. P. 3083–3092.
- Pugazhenthii S., Qin L., Reddy P.H.* Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016.
- Quentin T., Steinmetz M., Poppe A. et al.* Metformin differentially activates ER stress signaling pathways without inducing apoptosis // *Dis. Model. Mech.* 2011. V. 5. P. 259–269.
- Rangaraju S., Levey D.F., Nho K. et al.* Mood, stress and longevity: convergence on ANK3 // *Mol. Psychiatry.* 2016.
- Salganik R.I., Solovyova N.A., Dikalov S.I. et al.* Inherited enhancement of hydroxyl radical generation and lipid peroxidation in the S strain rats results in DNA rearrangements, degenerative diseases, and premature aging // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994. V. 199. P. 726–733.
- Salpea P., Russanova V.R., Hirai T.H. et al.* Postnatal development- and age-related changes in DNA-methylation patterns in the human genome // *Nucleic. Acids. Res.* 2012. V. 40. P. 6477–6494.
- Sanai N., Nguyen T., Ihrle R.A. et al.* Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy // *Nature.* 2011. V. 478. P. 382–386.
- Sanchez-Mut J.V., Graff J.* Epigenetic alterations in Alzheimer's disease // *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 347.
- Scott L., Whittingham D.G.* Influence of genetic background and media components on the development of mouse embryos in vitro // *Mol. Reprod. Dev.* 1996. V. 43. P. 336–346.
- Schulz-Aellen M.-F.* Aging and Human Longevity. Boston: Birkhauser, 1997. 283 p.
- Sebastiani P., Bae H., Sun F.X. et al.* Meta-analysis of genetic variants associated with human exceptional longevity // *Aging.* 2013. V. 5. P. 653–661.
- Seim I., Fang X., Xiong Z. et al.* Genome analysis reveals insights into physiology and longevity of the Brandt's bat *Myotis brandtii* // *Nat. Commun.* 2013. V. 4. P. 2212.
- Sergeeva S., Bagryanskaya E., Korbolina E. et al.* Development of behavioural dysfunctions in accelerated-senescence OXYS rats is associated with early postnatal alterations in brain phosphate metabolism // *Exp. Gerontol.* 2006. V. 41. P. 141–150.
- Shah P., Bajaj S., Virk H. et al.* Rapid progression of coronary atherosclerosis: a review // *Thrombosis.* 2015. 634983.
- Shukla V., Mishra S.K., Pant H.C.* Oxidative stress in neurodegeneration // *Adv. Pharmacol. Sci.* 2011. V. 2011. P. 572634.
- Si H., Fu Z., Babu P.V. et al.* Dietary epicatechin promotes survival of obese diabetic mice and *Drosophila melanogaster* // *J. Nutr.* 2011. V. 141. P. 1095–1100.

- Skulachev V.P.* Mitochondrial physiology and pathology; concepts of programmed death of organelles, cells and organisms // *Mol. Aspects Med.* 1999. V. 20. P. 139–184.
- Smith B.A., Edwards M.S., Ballacliey B.E. et al.* Body weight and longevity in genetically obese and non-obese mice fed fat-modified diets // *Growth. Pev. Aging.* 1991. V. 55. P. 81–89.
- Spalding K.L., Bergmann O., Alkass K. et al.* Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans // *Cell.* 2013. V. 153. P. 1219–1227.
- Speakman J.R., Selman C.* The free-radical damage theory: Accumulating evidence against a simple link of oxidative stress to ageing and lifespan // *Bioessays.* 2011. V. 33. P. 255–259.
- Stefanova N.A., Muraleva N.A., Skulachev V.P. et al.* Alzheimer's disease-like pathology in senescence-accelerated OXYS rats can be partially retarded with mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 // *J. Alzheimers. Dis.* 2014. V. 38. P. 681–694.
- Stefanova N.A., Fursova A., Kolosova N.G.* Behavioral effects induced by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in Wistar and senescence-accelerated OXYS rats // *J. Alzheimers. Dis.* 2010. V. 21. P. 479–491.
- Steger R.W., Bartke A., Cecim M.* Premature aging in transgenic mice expressing growth hormone genes // *J. Repr. Fertil. Suppl.* 1993. V. 46. P. 61–75.
- Stockin E., Botteri F., Groner B.* An activated allele of the c-erbB-2 oncogene impairs kidney and lung function and causes early death of transgenic mice // *J. Cell. Biol.* 1993. V. 122. P. 199–208.
- Sueoka N., Suganuma M., Sueoka E. et al.* A new function of green tea: prevention of lifestyle-related diseases // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2001. V. 928. P. 274–280.
- Takeda T., Matsushita T., Kurozumi M. et al.* Pathobiology of the senescence-accelerated mouse (SAM) // *Exp. Gerontol.* 1997. V. 32. P. 117–127.
- Takahara Y., Inatani M., Eto K. et al.* *In vivo* imaging of axonal transport of mitochondria in the diseased and aged mammalian CNS // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. V. 112. P. 10515–10520.
- Taniguchi N., Takahashi M., Kizuka Y. et al.* Glycation vs. glycosylation: a tale of two different chemistries and biology in Alzheimer's disease // *Glycoconj. J.* 2016. P. 1–11.
- Trejo J.L., Carro E., Torres-Aleman I.* Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus // *J. Neurosci.* 2001. V. 21. P. 1628–1634.
- Tyner S.D., Venkatachalam S., Choi J. et al.* p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes // *Nature.* 2002. V. 415. P. 45–53.
- Uchida S., Ozaki M., Akashi T. et al.* Effects of (–)-epigallocatechin-3-O-gallate (green tea tannin) on the life span of stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* 1995. V. 22. P. 302–303.
- Ungewitter E., Scoble H.* Antagonistic pleiotropy and p53 // *Mech. Ageing. Dev.* 2009. V. 130. P. 10–17.
- Vogel H., Litt D.-S., Karsenty G. et al.* Deletion of Ku80 causes early onset of senescence in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. P. 10770–10775.
- von Zglinicki T.* Oxidative stress shortens telomeres // *Trends. Biochem. Sci.* 2002. V. 27. P. 339–344.
- Weismann A.* *Essays upon Heredity and Kindred Biological Problems.* V. 1. Oxford: Clarendon Press. 1889. 455 p.
- Williams G.C.* Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence // *Evolution.* 1957. V. 11. P. 398–411.
- Xilouri M., Stefanis L.* Autophagy in the central nervous system: implications for neurodegenerative disorders // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2010. V. 9. P. 701–719.
- Xiong Z.M., Choi J.Y., Wang K. et al.* Methylene blue alleviates nuclear and mitochondrial abnormalities in progeria // *Aging Cell.* 2016. V. 15. P. 279–290.
- Yach D., Hawkes C., Gould C.L. et al.* The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control // *JAMA.* 2004. V. 291. P. 2616–2622.
- Youssef S.A., Capucchio M.T., Rofina J.E. et al.* Pathology of the aging brain in domestic and laboratory animals, and animal models of human neurodegenerative diseases // *Vet. Pathol.* 2016. V. 53. P. 327–348.
- Zaveri N.T.* Green tea and its polyphenolic catechins: medicinal uses in cancer and noncancer applications // *Life Sci.* 2006. V. 78. P. 2073–2080.

Developmental Aspects of Senescence

**E. Yu. Brusentsev¹, M. A. Tikhonova^{1,2,3}, Yu. E. Herbeck¹,
D. S. Ragaeva¹, I. N. Rozhkova¹, and S. Ya. Amstislavsky^{1,*}**

¹*Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia*

²*Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, 630117 Russia*

³*Novosibirsk State University, Novosibirsk, 630090 Russia*

*e-mail: amstis@bionet.nsc.ru

Received September 22, 2016; in final form, October 8, 2016

Different types of senescence and major theories of aging are reviewed, and mechanisms of this complex biological phenomenon are discussed. Emphasis is placed on changes in the nervous systems of mammals and humans with age. Experimental animal models for studying aging and modern approaches to the correction of age-related deterioration are considered. Chemicals and other factors that may alleviate age-related disorders and slow down senescence are critically reviewed.

Keywords: aging theories, development, central nervous system, experimental models of senescence