

А.Ю.Гиль, Е.А.Милова, Д.А.Халтурина
под ред. В.Н.Анисимова

ПРОФИЛАКТИКА СТАРЕНИЯ ДЛЯ ВСЕХ



Москва
2015



РОО «Совет по общественному здоровью и проблемам демографии»

Геронтологическое общество при Российской академии наук

*А.Ю.Гиль, Е.А.Милова, Д.А.Халтурина
под ред. В.Н.Анисимова*

ПРОФИЛАКТИКА СТАРЕНИЯ ДЛЯ ВСЕХ

Москва

2015

УДК 613
ББК 51.204.0 С 46

Рецензенты:

Антюхов Виктор Николаевич, Вице-Президент Лиги здоровья нации
Костенко Наталья Алексеевна, к.м.н., Заместитель Директора Департамента санитарно-эпидемиологического благополучия, организации экстренной медицинской помощи и экспертной деятельности Минздрава России,
Салагай Олег Олегович, к.м.н., Директор Департамента общественного здоровья и коммуникаций Минздрава России

Авторы-составители:

- Гиль Артем Юрьевич,** к.м.н., доцент Высшей школы управления здравоохранением Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
- Милова Елена Александровна,** координатор направления по профилактике старения и увеличению продолжительности жизни РОО «Совет по общественному здоровью и проблемам демографии»
- Халтурина Дарья Андреевна,** к.и.н., председатель правления РОО «Совет по общественному здоровью и проблемам демографии», научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России
- Научный редактор:**
Анисимов Владимир Николаевич, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России, Президент Геронтологического общества при РАН, член Совета Международной ассоциации геронтологии и гериатрии, главный редактор журнала «Успехи геронтологии».

Профилактика старения для всех: методическое пособие / Под редакцией В.Н. Анисимова. – М.: Издательство «Учитель», 2015.

В данном методическом пособии рассматриваются современные подходы к продлению здоровой и активной жизни за счет профилактики старения. Обсуждается сущность процессов, лежащих в основе старения, их связь с развитием возраст-зависимых заболеваний, и возможность замедлять старение с помощью комплекса различных средств. На основании принципов доказательной медицины рассматриваются такие вопросы, как значение регулярного мониторинга показателей здоровья, вакцинации, особенностей питания, режима сна и отдыха, режима физической нагрузки для продления периода здоровья. Приводится обзор технологий для замедления старения, как уже доступных, так и находящихся на стадии доклинических и клинических испытаний. Дается прогноз развития геропротекторных технологий в будущем. Обосновываются преимущества профилактического подхода к старению для общественного и экономического развития. Пособие предназначено для медицинских работников, сотрудников некоммерческих организаций, работающих в сфере формирования здорового образа жизни и сохранения здоровья людей старшего возраста, социальных работников, всех граждан, интересующихся принципами достижения здорового и активного долголетия.

При реализации проекта используются средства государственной поддержки, выделенные в качестве гранта в соответствии с распоряжением Президента Российской Федерации от 17.01.2014 № 11-рп и на основании конкурса, проведенного Общероссийской общественной организацией «Лига здоровья нации».

М.: Издательство «Учитель», 2015. 120 стр .
Тираж 2000 экз.
Дизайн— Brand's Territory Group
ISBN 978-5-7057-4557-9

Содержание

| | |
|--|-----|
| Введение | 7 |
| Глава 1. Сценарии старения: прошлое, настоящее, будущее..... | 10 |
| Глава 2. Динамика старения и процессы в основе старения..... | 18 |
| Глава 3. Составляющие профилактики старения | 26 |
| Раздел 1. Диагностика | 28 |
| Раздел 2. Прививки | 32 |
| Раздел 3. БАД и витамины, имеющие свойство замедлять процессы старения | 34 |
| Раздел 4. Лекарственные средства-геропротекторы | 50 |
| Раздел 5. Диеты и ограничение калорий | 58 |
| Раздел 6. Физическая активность и физические упражнения | 64 |
| Раздел 7. Отказ от вредных привычек..... | 70 |
| Глава 4. Советы начинающим долгожителям | 78 |
| Глава 5. Инновационные технологии для продления жизни | 88 |
| Глава 6. Влияние профилактики старения на состояние общества и экономики | 98 |
| Заключение..... | 102 |
| Библиография..... | 106 |



**Антюхов
Виктор Николаевич**

Вице-Президент
Лиги здоровья нации,
Генеральный директор Благо-
творительного фонда
Лиги здоровья нации

Можно ли замедлить старение? Эти вопросом почти наверняка задавался каждый человек. Нам хочется как можно дольше сохранять молодой вид, выносливость, трудоспособность и ясность ума. Но мы редко задумываемся, из каких «кирпичиков» складывается хорошее здоровье и долголетие. В методическом пособии «Профилактика старения для всех» дается обстоятельный ответ на этот вопрос.

Чтение этой книги позволит познакомиться с современными научными знаниями о старении, с научно подтвержденными результатами экспериментов по замедлению старения, с перспективными разработками ученых в этой области. Проанализированы и представлены читателю методы эффективной самоорганизации при освоении здоровьесберегающего образа жизни. В итоге читатель увидит перед собой полноценную систему управления здоровьем и долголетием.

Авторы ставят во главу угла ответственное отношение человека к своему здоровью и осознанный, рациональный подход к его сохранению – и это правильно, ведь жизнь человека ценна прежде всего для него самого. Здоровый образ жизни, своевременная диагностика, профилактика заболеваний и своевременное лечение – вот основа долголетия. А благодаря науке мы уже можем прибавить к этой основе что-то еще. Биомедицинские инновации, такие как лекарства для замедления старения, средства регенеративной медицины, инжиниринг органов и тканей, уже в ближайшие годы могут существенно изменить нашу жизнь к лучшему.

Будьте здоровы!



**Костенко
Наталья Алексеевна**

к.м.н., Заместитель Директора
Департамента санитарно-эпиде-
миологического благополучия,
организации экстренной меди-
цинской помощи и экспертной
деятельности Минздрава России

*Перед глазами читателя одно из первых универсальных руко-
водств по профилактике процессов старения, основанное на
принципах доказательной медицины. Старение – главный ис-
точник заболеваемости и смертности, оно касается каждого
человека, ведь стареем не только мы, но и наши близкие.*

*Авторы данного методического пособия провели обзор на-
учных знаний на основе общепринятых стандартов дока-
зательности в медицине. Авторы информируют читателя
строго о том, что точно доказано, по каким направлениям
требуются дополнительные исследования, а где необходима
консультация врача.*

*Методическое пособие «Профилактика старения для всех» но-
сит системный характер, поскольку направлено на профилак-
тическое воздействие на разных уровнях, включая отказ от
табакокурения и злоупотребления алкоголем, двигательную
активность, здоровое питание, режим сна, систему мотива-
ции к поддержанию здоровья, диагностические и терапевтиче-
ские вмешательства. Обзор инновационных технологий все-
ляет надежду, что в недалеком будущем мы сможем достичь
заметных успехов в профилактике тяжелых возраст-зависи-
мых заболеваний, продлевая период активности и молодости.*

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках методическое пособие «Профилактика старения для всех», подготовленное Советом по общественному здоровью и проблемам демографии совместно с Геронтологическим обществом при РАН.



**Салагай
Олег Олегович**

К.м.н., Директор Департамента общественного здоровья и коммуникаций Минздрава России

Следует, прежде всего, отметить, что уже в названии своей работы авторский коллектив старается осуществить то, что сейчас принято называть «разрывом шаблона»: старение признается объектом профилактики, то есть некоторым нежелательным явлением, которое надлежит предупредить. Далее в работе авторы дают понять, что старение человека они видят прямым следствием накопленных в ходе клеточных процессов ошибок, поломок и нарушений. Такие обертоны, несомненно, увлекут читателя, но и составят определенный риск: объявив читателя заложником биологических ошибок, авторы должны постараться определить тех, кто эти ошибки исправит, и как.

Содержится ли ответ на этот вопрос в пособии? В известной степени, да. Но авторы предупреждают: не все те биомедицинские технологии, о которых ведется повествование, будут нанесены на карту будущего - все зависит от доклинических и клинических испытаний, которые они должны будут пройти. Само же описание указанных технологий захватывает, давая веские основания полагать, что день, когда старение станет объектом медицинского вмешательства, настанет в обозримом будущем.

Для того же, чтобы дождаться этого момента, авторы дают вполне конкретные советы начинающим долгожителям. Важно, что пособие делает совершенно закономерное заключение – в настоящий момент читатель и есть тот, кто должен осуществлять профилактику своего старения по принципу «здесь и сейчас», тем более, что в общем перечне методов профилактики старения имеется всем нам хорошо известный отказ от вредных привычек, связанных с потреблением алкоголя и табака.

И будет жаль, если читатель сочтет это заключение бесхитростным, ожидая скорого чуда от разрабатываемой таблетки или технологии. Хочется думать, что людей, сделавших выбор в пользу здорового образа жизни, будучи движимыми мотивом продления здоровой жизни, станет больше.

Остается пожелать читателю приятных минут за ознакомлением с этим пособием и, конечно, здоровья!

ВВЕДЕНИЕ

В России, как и в других промышленно развитых странах, наблюдается постепенное увеличение продолжительности жизни граждан. Средняя мировая продолжительность жизни увеличилась вдвое по сравнению с прошлыми веками, и это достижение человечества можно только приветствовать. В то же время, наблюдается процесс старения населения, то есть увеличение в его структуре доли лиц пожилого и старческого возраста. Это влечет за собой целый ряд социально-экономических последствий, к которым обществу приходится адаптироваться.

На смену инфекционным заболеваниям, ранее доминировавшим в структуре заболеваемости и являвшимся основной причиной смертности, приходит эпидемия неинфекционных заболеваний (НИЗ), большинство из которых – инсульты, инфаркты, рак, диабет 2-го типа, старческие деменции, саркопения, остеопороз, артрит, катаракта и глаукома - являются возраст-зависимыми. Несмотря на то, что современные пожилые люди намного здоровее и даже выглядят заметно моложе, чем люди того же возраста всего век назад, они по-прежнему подвержены возрастным патологиям. Часто люди старших возрастов страдают не одним, а сразу несколькими заболеваниями, что требует крайне осмотрительного подхода к назначению лекарственных средств и терапий, в силу возможности их нежелательного взаимодействия. Ведение пожилых пациентов осложняется и тем, что многие ассоциированные с возрастом болезни невозможно предупредить или вылечить, не воздействуя на биологические процессы,

лежащие в основе процессы старения.

К счастью, наука не стоит на месте. В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении биологии старения. Конечно, пока еще многое в понимании природы и механизмов старения остаётся неизвестным – однако выявлены некоторые ключевые процессы, что позволило вести поиск средств управления старением, замедляющих его или эффективно устраняющих и компенсирующих накапливающиеся с возрастом повреждения макромолекул и функциональных систем, отложить развитие возраст-зависимых заболеваний на возможно более поздний срок, и тем самым предотвратить или облегчить страдания людей в старшем возрасте.

Выполнение исследований такого рода затруднено тем очевидным обстоятельством, что у людей достаточно большая продолжительность жизни, поэтому для получения достоверных данных с конечной точкой в виде продолжительности жизни необходимо вести наблюдения в течение нескольких лет или даже десятилетий. Поэтому при исследовании средств для продления здорового периода жизни используют короткоживущих лабораторных животных (нематод, дрозофил, мышей, крыс, собак и даже обезьян), что обеспечивает быстрое получение результатов в виде модификации продолжительности жизни. После получения первых положительных результатов, подтвердивших принципиальную возможность влиять на динамику процессов старения, был начат перенос полученных знаний и технологий на человека.

К настоящему времени установлена способность увеличивать продолжительность жизни лабораторных животных лишь у некоторых из уже существующих лекарственных средств, доступных в аптеках. Кроме того, известно более 200 перспективных веществ, которые могут быть геропротекторами – веществами, способствующими замедлению или компенсации дегенеративных процессов старения и оздоровлению организма. Исследуются возможности генной терапии для активации генов, ассоциированных со здоровым долголетием. Идет разработка новых лекарственных средств и терапий.

Применение таких средств в совокупности с препятствующим преждевременному старению образом жизни в ближайшем будущем может стать значимым фактором сохранения здоровья в старших возрастах, существенно повысить качество жизни пожилых людей. По оценкам экспертов Минздрава России, внедрение в клиническую практику существующих биотехнологий может увеличить среднюю продолжительность жизни на 30 лет (для России это означало бы прыжок от 70 к 100 годам средней продолжительности жизни). Важно отметить, что речь идет в первую очередь о продлении здорового периода жизни, а не периода старческой немощи.

Однако, в силу новизны полученных научных знаний, объективная информация о возможности целенаправленной профилактики и замедления старения мало распространена, и по большей части остается достоянием представителей научного сообщества. На сегодняшний день это одна из основных преград, препятствующих внедрению профилактики старения на популяционном уровне и существенному повышению продолжительности жизни граждан нашей страны и других стран мира.

Региональная общественная организация «Совет по общественному здоровью и проблемам демографии» начала свою работу в 2011 году, когда группа общественных деятелей объединила усилия для развития сохраняющих здоровье технологий в России. Сотрудники и активисты организации занимаются популяризацией идеи профилактики старения на всех уровнях. В меру своих сил, мы способствуем установлению взаимосвязей и сотрудничества между различными научными группами, выполнению совместных проектов по проблемам старения, оказываем ученым организационную и иную поддержку. Мы стимулируем диалог о перспективах геропротекторных технологий и с простыми гражданами, и с бизнесом, и с представителями органов

государственной власти, государственной системы здравоохранения, ведем экспертную работу, направляя аналитические материалы в органы государственной власти, ответственные за разработку государственной политики в контексте старения как социальной, медицинской и экономической проблемы.

В 2014 году ООО «СОЗД» был начат исследовательский и просветительский проект «Здоровое долголетие для всех». При реализации проекта использованы средства государственной поддержки, выделенные в качестве гранта в соответствии с распоряжением Президента Российской Федерации от 17.01.2014 № 11-рп и на основании конкурса, проведенного Общероссийской общественной организацией «Лига здоровья нации».

В рамках данного проекта было создано настоящее методическое пособие по профилактике старения, которое может стать для каждого человека источником точных научных знаний о природе старения, значении старения и долголетия для общественного развития, а также проводником в удивительный мир управления своим долголетием с помощью современных биомедицинских технологий. Пособие будет бесплатно распространяться в печатном и электронном виде на просветительских мероприятиях для представителей российской общественности, занимающихся формированием здорового образа жизни и оказанием помощи людям старшего возраста, а также будет доступно для всех читателей в сети Интернет.

Читателю следует иметь в виду, что ни одно из веществ, представленных в методическом пособии, пока не имеет официально зарегистрированного показания к применению в качестве геропротектора (вещества, замедляющего старение). Для официального признания вещества замедляющим процессы старения необходимо проведение высококачественных двойных слепых рандомизированных клинических испытаний на людях именно с этой целью. Такие испытания представляют собой фазу III клинических испытаний, являющихся необходимыми для регистрации вещества как лекарственного препарата или для регистрации нового показания к применению уже зарегистрированного лекарственного препарата. Несмотря на то, что в обзоре приведены сведения о выявленных геропротекторных свойствах веществ, взятые из отчетов о профессионально выполненных клинических и доклинических исследованиях, опубликованных в авторитетных международных изданиях, необходимые доказательства требуемого уровня (результаты двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических испытаний третьей фазы с надлежащими конечными точками, а также результаты систематических обзоров и мета-анализов нескольких клинических испытаний, проведенных независимыми научными группами) в международной научной литературе в достаточном объеме еще не представлены.

В связи с этим, решение о начале приема веществ в качестве геропротекторов является сугубо частным делом, и может осуществляться только при полном понимании, что вещество может не обладать геропротекторными свойствами у человека, может не продлить жизнь и не замедлять старение, а в некоторых случаях может даже нанести вред здоровью принимающего это вещество человека. То же самое относится и ко многим другим методам, описанным в данном пособии. Перед началом применения любого из методов, настоятельно рекомендуется провести диагностику состояния здоровья и получить подробную консультацию врача.

Коллектив ООО «СОЗД» выражает глубокую признательность за помощь в работе над текстом пособия И.В. Артюхову (Институт биологии старения), С.Л. Киселеву (Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук), А.В. Коротаеву (Институт научно-общественной экспертизы), Ю.Н. Матвееву (Российская медицинская академия постдипломного образования) и А.Ю.Фединцеву (НИИ антимикробной химиотерапии СГМА). Мы также сердечно благодарны за идеи, предложения и поддержку всем сторонникам и активистам продления жизни, кто способствовал появлению на свет данного издания.

Глава 1.

СЦЕНАРИИ СТАРЕНИЯ:

ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

Ожидаемая продолжительность жизни во многих развитых странах уверенно перешагнула рубеж в 80 лет и продолжает расти. Максимальная продолжительность жизни зафиксирована на уровне 122 лет. Число долгожителей и сверхдолгожителей неуклонно увеличивается. Мы все чаще слышим о столетних гражданах, сохраняющих активность, продолжающих работать, ведущих научную и общественную деятельность. Какие же события стоят за столь радикальными переменами?

Согласно научным данным, средняя продолжительность жизни людей каменного века была около 33 лет. Это было связано с высокой младенческой и детской смертностью, а также с отсутствием медицинской помощи. При этом ожидаемая продолжительность жизни тех, кто дожил до 15 лет, составляла около 26 лет (т.е. те, кто пережил подростковый возраст, доживали в среднем до 41 года).

С изобретением земледелия 12 тыс. лет назад продолжительность жизни, согласно археологическим данным, упала еще ниже - до 20 лет. Это было связано с переходом от разнообразной диеты охотников-собирателей, включающей овощи, фрукты, ягоды, нежирное мясо дичи, рыбу, морепродукты, к диете земледельцев с доминированием углеводов. Археологи отличают захоронения земледельцев по наличию кариеса на зубах, которого не было у охотников-собирателей. Эволюционно естественный подвижный образ жизни, включающий переходы до 40 км в день, сменился образом жизни земледельца, осуществляющего монотонные движения одними и теми же группами мышц. Кроме того, скученность людей и животных способствовала распространению инфекционных и паразитарных заболеваний¹.

Далее, по мере того, как человечество осваивало различные технологии, направленные на улучшение условий жизни, ожидаемая продолжительность жизни постепенно росла. Уже в медном веке она достигла 29 лет, а в железном веке - 33 лет.

И, тем не менее, до самого недавнего времени угрозы голода и инфекционных заболеваний оставались колоссальной проблемой и сдерживали увеличение срока жизни. Например, в начале XX века в уже модернизирующихся России и США около полмиллиона человек в год умирало от инфекционных заболеваний². А следы голода 1932-1933 гг. до сих пор хорошо заметны на половозрастных демографических пирамидах России, Украины, Казахстана.

Постепенно человечество накапливало технологии контроля инфекционных заболеваний, включая изобретение карантина в XIV в. в г. Дубровнике, хлорирование воды, гигиенические практики, изобретение антибиотиков во время Второй мировой войны.

Шаг за шагом был побежден и голод. Сначала в западных странах, затем и в остальных регионах угроза голода сменилась рисками переизбытка. На сегодняшний день массовое недоедание населения фиксируется лишь в нескольких странах. Это произошло благодаря выведению новых, более продуктивных сельскохозяйственных культур, развитию ирригации, удобрений, пестицидов, механизации и оптимизации сельского хозяйства. Существенное влияние оказало развитие транспорта, что позволило обеспечивать высококачественными продуктами питания большие массы населения в самых отдаленных регионах.

В результате к концу XX века продолжительность жизни в развитых странах со-

ставляла уже более 70 лет: в 2-3 раза больше, чем мог прожить древний человек, не имевший возможности пользоваться благами научно-технического прогресса. Не существует какого-либо физического закона, который препятствовал бы дальнейшему повышению продолжительности жизни. Известна даже скорость этого процесса: в нынешнее время в развитых странах за каждый год к ожидаемому сроку жизни добавляется еще 4-5 месяцев.

Усилия, предпринимаемые обществом к повышению уровня здоровья и обеспечению высокой продолжительности жизни, закономерны. Жизнь и здоровье – это основные общечеловеческие ценности, важное значение которых признается и существующей системой правовых норм. Право на жизнь и на здоровье закреплено рядом важнейших международных договоров, документами ООН и актом высшей юридической силы – Конституцией Российской Федерации.

В Уставе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указано, что «здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов», а обладание всеми людьми наивысшим достижимым уровнем здоровья является ключевой целью работы ВОЗ и приоритетом государств-членов ООН.

Любопытно, что по данным социологических исследований, в развитых странах довольно большая часть населения предпочла бы жить не дольше 75-80 лет. Трудно точно сказать, чем обусловлено такое стремление.

Возможно, наблюдаемым опытом предыдущих поколений, чье здоровье к этому возрасту уже успевало существенно ухудшиться, делая дальнейшую жизнь полной ограничений и оттого малопривлекательной. А может быть, объективной задержкой адаптации социума к потребностям современных пожилых людей, что создает ощущение невосребованности людей старшего возраста, неуверенности в завтрашнем дне, препятствуя выработке долгосрочных планов.

В то же время, ученые убеждены, что развитие новых технологий будет все больше и больше растягивать здоровый период жизни, и будущие пожилые люди станут совершенно не такими, какими мы привыкли их представлять. У 70-летнего человека в 2050 году может быть подтянутое тело, физическая сила и выносливость 40-летнего, гладкая кожа, буйная шевелюра и множество энергоемких проектов, а ожидаемая продолжительность жизни к тому моменту может вырасти на несколько десятков лет.

Однако для реализации этого оптимистичного сценария необходимы совместные усилия научного сообщества, институтов государственной власти и гражданского общества, направленные на обеспечение фундаментальных и прикладных научных исследований биологии старения, развитие и внедрение биомедицинских технологий для управления динамикой дегенеративных процессов в его основе.



Результаты экспериментов по продлению жизни на животных



Владимир Анисимов



Анджей Бартке

Хотя люди не являются рекорсменами по долгожительству, у нашего вида довольно высокая продолжительность жизни, что задает особые условия для исследования специфически человеческой биологии старения, а также для определения эффективности вмешательств, направленных на замедление старения. Для получения достоверных результатов необходимы длительные эксперименты, желательно, длящиеся несколько десятилетий. Провести их не всегда представляется возможным. К счастью, исследования генома показывают, что наша биология имеет много общего с биологией короткоживущих лабораторных животных, поэтому для первичной проверки эффективности лекарственных средств или новых терапий достаточно испытаний на таких животных, как мыши или крысы. Мы приведем несколько наиболее интересных примеров, показавших, что динамикой старения можно управлять в широких пределах.

Еще в 1930-х гг. были получены первые результаты, показывающие возможность продления жизни крыс при помощи ограничения калорийности пищи³.

Советские ученые смогли добиться увеличения максимальной продолжительности жизни уже пожилых крыс на 34,4 % при помощи приема энтеросорбентов⁴, на 49% - при помощи приема антибиотика оливомицина.

В 1980 г. В.М. Дильман и В.Н. Анисимов увеличили на 25% максимальную продолжительность жизни мышей и крыс при помощи антидиабетических препаратов фенформина и буформина^{5,6}. В 2005 г. были получены первые экспериментальные доказательства геропротекторного эффекта метформина⁷. Начиная с 1979 г. группы исследователей под руководством В.Н. Анисимова и В.Х. Хавинсона получили во множестве экспериментов устойчивое увеличение продолжительности жизни млекопитающих при приеме пептидных препаратов эпифиза эпیتالона и эпیتالамина⁸.

В 2005 году в журнале *Current Topics in Developmental Biology* появилась публикация коллектива Анджея Бартке (Медицинская школа Университета Южного Иллинойса, Спрингфилд, США), которым удалось достигнуть увеличения продолжительности жизни мыши в 2 раза, обусловленного активацией генов, отвечающих за карликовость, в сочетании с ограничением калорийности питания.

В 2009 году Роберт Шмуклер Рис (США) показал способность червя *C.Elegans* жить в 10 раз дольше при наличии определенных мутаций в сочетании с ограничением калорийности питания.

В 2012 году Мария Бласко с коллегами (Испания) опубликовали статью, в которой сообщили о достижении увеличения продолжительности жизни старых и молодых мышей на 13 и 24% соответственно за счет генетической терапии, направленной на активацию теломеразы (фермента, наращивающего концевые участки хромосом, что обеспечивает способность клетки выйти за пределы числа делений, типичного для конкретной ткани в нормальных условиях).

Имеются данные о продлении жизни модельных животных и другими средствами, при этом у животных откладывалось развитие ассоциированных с возрастом заболеваний, они наступали с меньшей частотой, развивались медленнее, за счет чего продлевался активный период жизни, и в том числе репродуктивный период. Те животные, у которых профилактика старения начиналась в раннем возрасте, получали более существенную прибавку к продолжительности жизни, чем те, которые начали получать геронпротекторную терапию в среднем и старшем возрасте⁹.



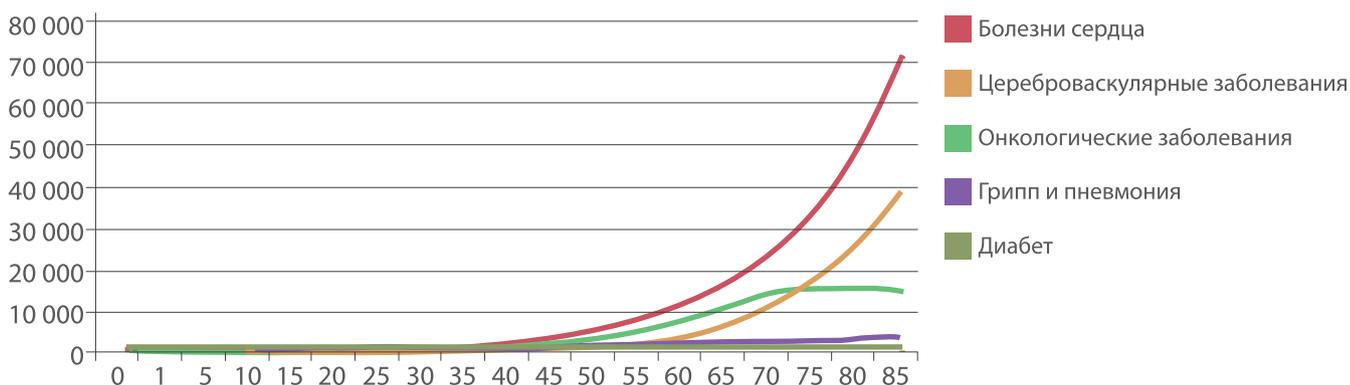
Мария Бласко

Связь старения и ассоциированных с возрастом болезней у людей

Ярким примером ассоциированного с возрастом заболевания является рак. В течение жизни организм постоянно подвергается воздействию канцерогенных факторов окружающей среды, повреждающих ДНК и, в конечном счете, приводящих клетки-мишени к малигнизации (озлокачествлению)¹⁰. Раковые клетки возникают постоянно, однако молодой здоровый организм умеет их убивать при помощи иммунной системы. К сожалению, у некоторых она дает сбой даже в молодости. А вот с возрастом защитные функции организма ослабевают весьма значительно, часть раковых клеток выживает, и происходит резкий рост заболеваемости и смертности от рака. По мнению ученых, другая причина развития рака – накопление сенесцентных (старых, переставших делиться) клеток, которые вырабатывают токсины, негативно отражающиеся на работе других клеток. Так создаются условия для их перерождения в раковые. Именно поэтому заболеваемость раком резко возрастает с 30 до 70 лет.

Статистика показывает, что с возрастом у людей в геометрической прогрессии повышается заболеваемость не только раком, но и многими другими тяжелыми заболеваниями. Инфаркты, инсульты, деменции (слабоумие), сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, катаракта, глаукома, макулярная дистрофия, саркопения, артриты, остеопороз – все эти заболевания в основном проявляются после пятидесяти лет, а предпосылками к их возникновению выступают процессы, лежащие в основе старения (о них мы поговорим в следующем разделе). С возрастом у многих людей постепенно ухудшается зрение, слух, двигательные функции, память, когнитивные функции. В настоящее время ученые убеждены: старение является прямой причиной всех этих недугов. Некоторые геронтологи даже поднимают вопрос о том, не следует ли признать старение самостоятельным заболеванием, и не стоит ли начинать лечить его до того, как проявятся серьезные симптомы – возрастные патологии.

Рис.1. Смертность населения по причинам смерти по возрастам в России в 2013 г. (на 1 млн. чел.)

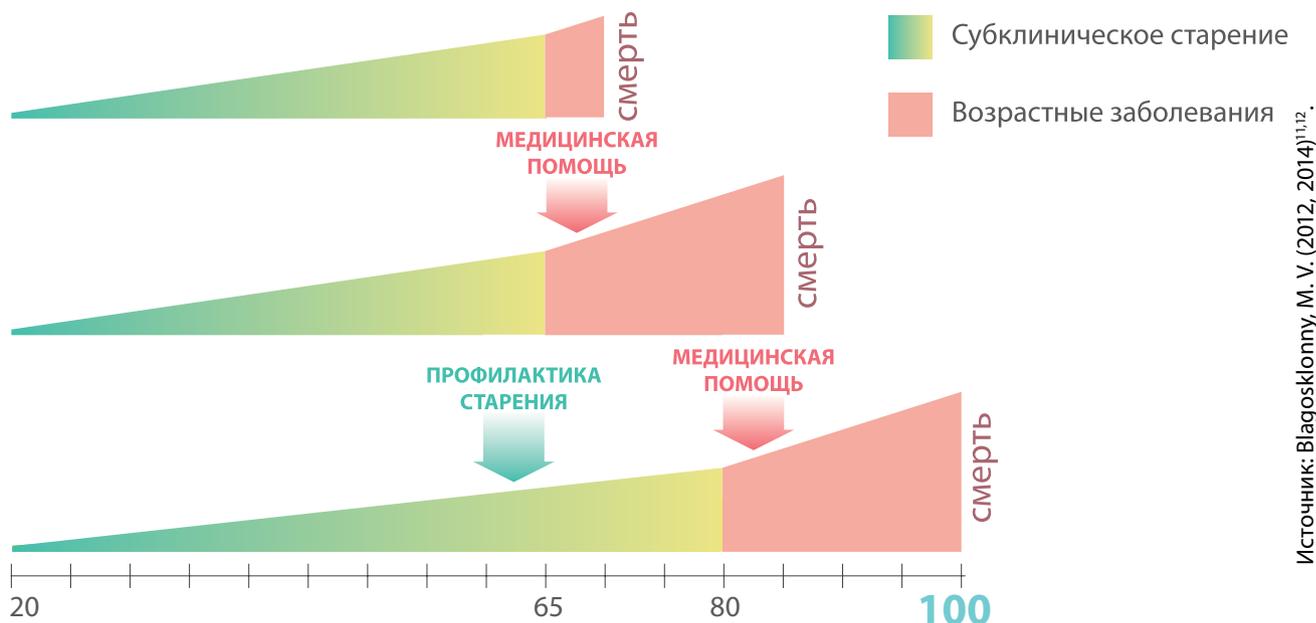


Какой сценарий жизни сложится на основе профилактики старения?

Существует два основных пути изменения жизненного сценария при помощи медицины.

Если медицина не вмешивается в процессы, происходящие в организме человека с возрастом, до 65 лет он переживает так называемое субклиническое старение, когда происходит постепенное, медленное угасание жизненных функций без их существенного нарушения (за исключением репродуктивной функции), а после 65 лет, в связи с накопленными поломками, происходит резкий и быстрый переход к развитию старческих болезней, от которых, если их не лечить, человек быстро погибает.

Рис. 2. Сценарии изменения уровня здоровья с возрастом в зависимости от момента начала профилактики процессов старения



Если с возраста 65 лет человек получает высококачественную медицинскую помощь, направленную на сдерживание прогрессии болезней, ассоциированных с возрастом, серьезные расстройства здоровья и смерть наступают позже, однако при этом продлевается период болезней, а не здоровый период жизни.

Основные достижения в плане увеличения продолжительности жизни, которые мы наблюдаем в данный момент, преимущественно опираются на улучшение питания, гигиену, развитие средств для борьбы с инфекционными заболеваниями, и медицинские вмешательства в старшем возрасте. Методы профилактики большинства процессов старения в современной медицине на данный момент, к сожалению, не применяются, да и общая культура охраны здоровья исторически ориентирована на лечение уже развившейся болезни, а не на ее предупреждение в течение всей жизни.

Между тем, существует альтернативный сценарий, при котором необходимые профилактические медицинские вмешательства могут начинаться в молодом и среднем возрасте, благодаря чему скорость старения организма снижается, ассоциированные с возрастом заболевания откладываются на более поздний срок, и продлевается период здоровья. Период интенсивных медицинских вмешательств, связанных с лечением ассоциированных с возрастом заболеваний, откладывается на значительно более поздний возраст, например, после 80 лет. Такой подход представляется более эффективным, и, в отличие от существующего, может принести гораздо более значительное увеличение продолжительности жизни людей.

Уровень научной доказательности средств профилактики старения

Для того, чтобы обеспечить эффективность и безопасность любых терапевтических вмешательств, воздействующих на здоровье людей, принятие решений об их внедрении в систему здравоохранения должно основываться на достоверной, научно обоснованной информации с наиболее низким риском ошибки. Необходимым условием для массового применения той или иной терапии (включая средства профилактики старения) является включение ее в систему клинических руководств (протоколов диагностики и лечения, разрабатываемых профессиональными организациями и являющихся своего рода инструкциями для врачей), а также в стандарты медицинской помощи. Такие решения должны приниматься на основании высококачественных медицинских научных исследований.

Для этого медицинское сообщество выработало систему распределения разных видов исследований по уровням научной доказательности. В зависимости от типа исследования, оно относится к тому или иному уровню, что существенно упрощает определение последующих действий (например, следует ли организовывать разработку клинического протокола для данной терапии и стимулировать назначение этой терапии людям, страдающим от определенного заболевания, возможно ли экспериментальное применение, или необходимы дополнительные исследования более высокого уровня).

Разные авторы используют разные уровни детализации, поэтому пирамида доказательности может включать от 5 до 10 уровней. Поскольку наша задача – не только ознакомить читателя с перспективами профилактики старения, но и обеспечить понимание, в какой степени изучено

то или иное средство, скажем несколько слов об основных типах исследований.

Наиболее высокий уровень в пирамиде занимают мета-анализы и систематические обзоры рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), а также отдельные испытания такого типа.

Систематический обзор (СО) – это критический обзор результатов исследований по конкретной проблеме, связанной со здоровьем, который основывается на точных, стандартизированных методах отбора и оценки статей.

Мета-анализ (МА) как более совершенная форма систематического обзора включает в себя количественный синтез результатов отдельных однородных исследований. Именно систематический обзор, включающий мета-анализ, позволяет свести к минимуму риск ошибки.

В рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) участники случайным образом делятся на группы, одна из которых получает испытываемое средство, а другая не получает никаких средств, получает стандартную принятую терапию или плацебо. Эталонном таких испытаний являются двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, в которых распределение по группам проведено случайным образом, контрольная группа получает плацебо, по виду неотличимое от исследуемого средства, и ни участник исследования (пациент, доброволец, волонтер), ни сам исследователь в процессе исследования не знают, получает ли участник исследования плацебо или изучаемый препарат. Такая схема эксперимента обеспечивает очень низкий риск возникновения систематических ошибок, которые могут исказить результаты исследования. Поэтому исследования данного уровня, как и систематические обзоры, и мета-анализ таких исследований, могут быть положены в основу разработки клинических руководств для врачей с целью внедрения лекарственного средства или метода в массовую практику.

Вторую ступень в иерархии доказательности занимают систематические обзоры когортных исследований и отдельные когортные исследования. В таких исследованиях осуществляется наблюдение за когортой людей в течение определенного времени, причем у этой когорты людей на момент начала исследования еще нет развившегося интересующего исследователей исхода (развитие заболевания, смерть, выздоровление, возникновение осложнения, появление измеряемого маркера старения и т.п.). Затем эти группы людей, находившихся под разными ти-



пами или интенсивностью воздействий (воздействующих факторов), сравнивают по частоте возникновения интересующего исследователей исхода, чтобы сделать вывод о влиянии этих типов воздействий на здоровье. Исследования такого рода могут быть заранее спланированными, а также могут проводиться ретроспективно – на основании анализа ранее собранных другими исследователями медицинских данных выбранной группы людей за определенный отрезок времени. Примерно такой же степенью доказательности обладают небольшие клинические испытания.

На третьей ступени находятся систематические обзоры исследований типа «случай – контроль» и отдельные исследования такого типа. В таком исследовании сравнивают людей, имеющих уже развившееся интересующее исследователей заболевание или состояние, с людьми из той же популяции, у которых этого заболевания или состояния нет. При помощи статистического анализа определяется взаимосвязь между исходом и предшествующим воздействием каких-либо факторов. Данный тип исследований, как и вышеописанные разновидности эпидемиологических исследований, подвержен ряду систематических ошибок. В особенности для исследований типа «случай-контроль» характерна подверженность информационным ошибкам, так как информация о воздействовавшем ранее факторе собирается ретроспективно и часто базируется на опросе участника исследования или на сборе ранее собранной не стандартизированной информации, зарегистрированной в медицинской документации.

Следующий уровень занимают кросс-секционные (одномоментные) исследования, в которых проводится анализ состояния здоровья людей выбранной группы в определенной временной точке, а также так называемые экологические исследования, в которых проводится сравнение состояния здоровья населения с отдельных областях, регионах и странах. При том, что данное исследование может быть проведено быстро и включать изучение множества параметров (множества воздействующих факторов и исходов), у него есть и недостаток: невозможность отследить изменения, происходящие со здоровьем людей с течением времени, трудности в определении временных взаимоотношений между воздействием фактором и исходом (что возникло раньше – воздействующий фактор или исход), а значит, и сделать выводы о наличии причинно-следственной взаимосвязи между изменением здоровья или какого-либо биологического параметра и воздействием определенного фактора.

Все вышеперечисленные типы исследований должны быть грамотно спланированы, проанализированы и интерпретированы с целью минимизации искажения результатов.

К пятому уровню относят отчеты об отдельных случаях (серии случаев), а также экспертные мнения и теоретические обоснования тех или иных изменений здоровья или биологических параметров наблюдаемых испытуемых.

На шестом уровне находятся исследования, проводимые на модельных организмах (то есть, не на людях, а на других живых существах), которые также называются доклиническими испытаниями, а на седьмом – исследования на культуре клеток (*in vitro* – «в пробирке»).

При подготовке данного методического пособия авторы стремились указывать, к какому уровню доказательности относятся приводимые данные. Хотя в иллюстративных целях приводятся результаты исследований практически всех типов, наиболее ценными с точки зрения формирования личной стратегии заботы о здоровье являются, конечно же, данные мета-анализов и систематических обзоров рандомизированных клинических испытаний. В текстах пособия также указаны ссылки на публикации, откуда были процитированы те или иные данные. Если есть желание более подробно ознакомиться с результатами исследования, оценить его дизайн и качество, мы рекомендуем посмотреть полнотекстовые версии соответствующих статей. Резюме статей с результатами исследований представлены в Интернете в поисковой системе PubMed, и многие из них имеются в свободном доступе.

Глава 2.

ДИНАМИКА СТАРЕНИЯ И ПРОЦЕССЫ В ОСНОВЕ СТАРЕНИЯ

Динамика старения у разных видов

Вопреки существующему представлению, что старение свойственно всем живым существам, и протекает у всех видов примерно одинаково, наблюдаются большие вариации в том, как именно и когда оно развивается – если развивается вообще.

Существуют виды, чья способность к регенерации, обновлению тканей и защите от возраст-зависимых болезней позволяет им оставаться здоровыми и активными неограниченно долго. Это явление называется пренебрежимым старением. Если внешняя среда благоприятна, пищи достаточно, опасных хищников нет, и совместимые с жизнью пропорции и размеры тела сохраняются при длительном развитии организма, этим животным просто не от чего погибать.

Первое место на пьедестале долгожительства занимают морские губки (зарегистрированный возраст более 15000 лет) и остистая сосна (приблизительно 4700 лет).

Примером высокоразвитого животного с пренебрежимым старением служит алеутский окунь. Максимальная зарегистрированная продолжительность жизни выловленной особи – 205 лет. При этом чудо-рыба и не собиралась погибать от старения или какой-нибудь возрастной патологии – она была здорова, все функции ее организма были сохранены. Возможно, если бы эта особь не попала в сети, она прожила бы еще долго.

Другим животным с пренебрежимым старением повезло меньше, поскольку в определенный момент размеры их тела или какой-то определенной части тела становятся препятствием к нормальной жизни. Полагают, что моллюск исландская циприна (максимальная продолжительность жизни – 507 лет) погибает от голода – створки его раковины растут быстрее, чем мышечная ткань, и в какой-то момент он становится не способен приводить их в движение, что и приводит, в конечном счете, моллюска к гибели. Подобная печальная судьба уготована и некоторым видам черепах-долгожителей, чей панцирь становится слишком большим и тяжелым, чтобы двигаться и добывать пищу.

Известен еще ряд других видов с примечательной способностью противостоять старению, претендующие занять следующую ступень пьедестала. Эти животные обладают эффективными механизмами защиты от процессов старения, однако эта защита не является полной, поэтому, в конечном итоге, они все же погибают от возрастных патологий. Тем не менее, некоторым из них человек мог бы серьезно позавидовать. Небольших размеров (не более 8-10 см в длину) грызун голый землекоп (живет 28 лет), а также одно из крупнейших долгоживущих млекопитающих – гренландский кит (зарегистрированный возраст 211 лет) – не болеют раком, поскольку эволюция наделила их способностью эффективно обнаруживать и уничтожать раковые клетки, и у них не наблюдается снижения физиологических функций с возрастом.

Современный человек (*Homo sapiens*) живет дольше, чем многие другие виды млекопита-

ющих, однако в пожилом и старческом возрасте он обычно обременен грузом тяжелых, подчас инвалидизирующих хронических болезней, которые организм не в состоянии предотвратить и долгое время компенсировать. Максимальная зарегистрированная продолжительность жизни человека – 122 года и 164 дня, именно столько прожила француженка Жанна Кальман.

Эволюция подарила человеку десятилетия жизни после активного репродуктивного периода, намного больше, чем другим приматам и млекопитающим. Полагают, что это связано с эволюционной выгодой от помощи детям и внукам. Люди рождаются недоразвитыми в физическом отношении, им необходимо значительное время на обретение самостоятельности. Поэтому у человека очень длительное детство. Если жеребенок может стоять практически сразу после рождения, то человеческий ребенок может самостоятельно держать голову только в три месяца. Поэтому дедушки и бабушки, заботясь о внуках, увеличивают вероятность выживания своих потомков. Этим же ученые объясняют большую продолжительность жизни женщин в сравнении с мужчинами – ведь они вносили большой вклад в выживание потомства в древние времена.

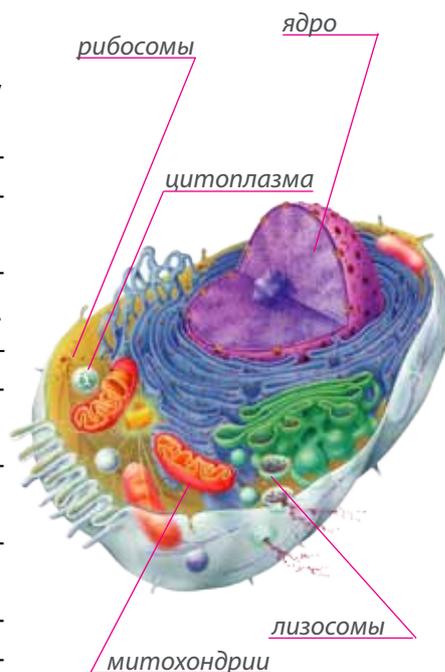
Однако механизмы для защиты от старения у нашего вида уступают таковым у некоторых других видов организмов. К счастью, в результате научного прогресса мы получили знания, позволяющие претендовать на серебро, и, возможно, даже на золото в соревновании долгожителей – если сумеем создать средства для противодействия дегенеративным процессам старения.

Основные процессы, лежащие в основе старения

Для того чтобы лучше понять сущность процессов, лежащих в основе старения, будет полезно вспомнить основные факты об устройстве организма человека.

Чтобы построить дом, необходим набор данных о его длине, ширине, высоте, расположении крыльца, окон и дверей, форме крыши, материалах и инструментах, которые нужны для его возведения. Хранилищем подобной информации об организме человека является длинная молекула **дезоксирибонуклеиновой кислоты** или **ДНК**. ДНК состоит из повторяющихся блоков – нуклеотидов – и чаще всего организована в виде двойной спирали. Цепи спирали соединены между собой с помощью перекладин – азотистых оснований (аденин, гуанин, тимин и цитозин). ДНК находится в центральной части клетки – в ядре, где она скручена в **хромосомы**, а также в некоторых органоидах (например, митохондриях). Участок ДНК, в котором закодирована информация о синтезе одного или нескольких белков с определенными свойствами, называется ген. Каждый ген отвечает за формирование какого-либо признака организма и его передачу в ряду поколений. А полная совокупность наследственной информации, заложенной в клетке организма, это **геном**.

Чтобы строители могли приступить к работе по возведению



дома, заданные параметры нужно преобразовать в чертеж. В нашем организме этот процесс называется **транскрипцией**. В ходе транскрипции на основе ДНК с помощью специальных ферментов синтезируется другая крупная молекула – **рибонуклеиновая кислота** или **РНК**. РНК представляет собой программу для последующего синтеза «кирпичиков» нашего тела – **белков**.

Синтез белков называется **трансляцией**. Трансляция начинается, когда РНК выходит из ядра и пристыковывается к **рибосоме** – специальной части клетки, по своим функциям напоминающей робота-сборщика. Этот процесс происходит вне ядра клетки, в ее жидком содержимом – **цитоплазме**.

Полученные белки доставляются в те части организма, где в них есть потребность. В ходе жизнедеятельности клетки они могут химически реагировать с различными веществами, находящимися внутри или вне клетки, что может как улучшить, так и ухудшить их свойства и, соответственно, улучшить или ухудшить функции клетки.

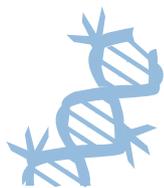
Клетка является элементарной структурной единицей организма. Она состоит из ядра, оболочки, внутренней жидкой среды – цитоплазмы, и разнообразных структур, среди которых для наших целей важнее всего помнить «электростанции» клетки – **митохондрии**, «фабрики белков» – **рибосомы**, и «заводы по переработке отходов» – **лизосомы**. Клетка обладает собственным обменом веществ, она способна к самостоятельному существованию и самовоспроизводству – делению. Существование клетки начинается с момента **деления**, когда из одной клетки образуются две новых. Для того, чтобы клетка стала полноценной клеткой определенной ткани, она должна пройти несколько делений, в ходе которых она постепенно приобретает нужные свойства, пока не становится зрелой. Этот процесс называется **дифференциацией**.

Клетка продолжает функционировать до тех пор, пока не накапливает критический объем нарушений. Если для безопасности организма необходимо уничтожить всю информацию, содержащуюся в ДНК клетки (например, если в ДНК встроился вирус), то происходит **апоптоз** – программируемая гибель клетки. В случае получения других критических повреждений клетка гибнет просто потому, что у нее не хватает ресурсов для самовосстановления, и этот процесс называется некроз.

В организме клетки могут существовать как отдельно (например, иммунные клетки), так и быть организованными в постоянную структуру с определенными функциями – ткань или орган. Здоровье человека определяется функциональной полноценностью, жизнеспособностью и согласованностью работы всех его тканей и органов.

В результате старения, то есть накопления поломок и ошибок метаболизма на всех уровнях от клеток до органов и систем органов, жизнеспособность падает, что выражается в угасании функций организма и развитии разнообразных заболеваний.

Каковы же основные процессы, лежащие в основе старения?



ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК

Наиболее важной частью клетки является ДНК, содержащаяся в ее ядре, поскольку ДНК несет в себе информацию обо всех процессах, которые должны происходить для обеспечения ее выживания. Некоторые из процессов жизнедеятельности клетки, однако, сопровождаются нежелательными побочными эффектами, которые могут нарушать целостность молекулы ДНК, вызывая мутации – стойкие изменения генома, которые могут быть переданы по наследству как потомкам данной клетки, так и потомству организма. Мутации делятся на спонтанные, происходящие при нормальных для организма условиях, и индуцированные – то есть, вызванные неблагоприятными факторами среды или целенаправленными мутагенными воздействиями в ходе эксперимента (например, облучением или мутагенными веществами).

Если сравнивать ДНК с подробным планом возведения дома, то мутации – это ошибки, появляющиеся в описании работ, утрата или изменение некоторых данных касательно длины, ширины, высоты будущего дома и перечня используемых материалов. Закономерно, что по мере накопления мутаций функции клетки могут нарушаться: в производственном процессе возникают различные сбои.

Примерами нормальных процессов жизнедеятельности клетки, побочное действие которых выражается в возникновении мутаций, являются производство энергии (работа митохондрий), и деление клетки. Выработка АТФ – основной энергетической «валюты» клетки – сопровождается образованием активных форм кислорода (их также называют свободными радикалами). Эти высокоактивные соединения вступают в реакцию с различными частями клетки, включая ДНК, содержащуюся в ее ядре, и могут повреждать их. А деление клетки сопровождается такими сложными явлениями, как распрямление цепочки ДНК, разделение ее на две отдельных нити с последующим копированием, в ходе которых возможны как ошибки копирования, так и механические разрывы молекулы, перестановка или даже полная утрата ее части.

Установлено, что у разных видов скорость накопления мутаций существенно отличается. За один и тот же отрезок времени короткоживущие виды накапливают больше мутаций, чем долгоживущие. Любопытно, что накопление мутаций в различных тканях и органах тоже идет с разной скоростью, что приводит к гетерохронному (неоднородному по скорости) старению разных систем организма.

В ходе эволюции у живых существ выработались как механизмы защиты ДНК от повреждений, так и механизмы ее репарации (восстановления). Процесс репарации ДНК у людей обеспечивается работой более 150 генов. Однако, имеющиеся механизмы не обеспечивают устранения всех возникающих в ДНК нарушений, поэтому по мере старения число мутаций возрастает, и при накоплении критической массы может произойти гибель клетки или ее перерождение в раковую. Именно мутации являются основополагающей причиной развития с возрастом различных тяжелых патологий, включая онкологические заболевания.



МЕТИЛИРОВАНИЕ И ДЕМЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК

Как было отмечено выше, единицей наследственной информации является ген. Во всех клетках организма содержатся одинаковые гены, однако при этом разные части тела имеют разную структуру и выполняют разные функции. Это объясняется тем, что гены могут находиться в активном и неактивном состоянии, поэтому в одной части тела происходит синтез одних белков, а в другой – других. С помощью процесса метилирования – присоединения к азотистому основанию цитозину метильной группы, то есть одного атома углерода с тремя атомами водорода – производится выключение функции гена, а с помощью деметилирования – её включение.

Изменение активности генов – нормальная часть развития организма. Проблема в том, что под влиянием различных внешних и внутренних факторов в ходе старения наблюдается выключение некоторых генов, необходимых для поддержания хорошего здоровья. В то же время, могут включаться «плохие» гены, увеличивающие риски развития ассоциированных с возрастом заболеваний. По наблюдениям ученых, избыточное метилирование увеличивается с возрастом линейно. В случае, когда происходит инактивация генов, отвечающих за исправление ошибок в ДНК (которые часто случаются при делении клетки), увеличивается число мутантных клеток и повышается риск развития рака, поэтому создание методов корректировки профиля метилирования ДНК может существенно повлиять на продолжительность жизни людей.



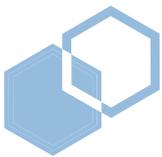
ПОВРЕЖДЕНИЕ МИТОХОНДРИЙ И ЕГО РОЛЬ В ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

Митохондрии, как отмечалось выше, это специальные органеллы, находящиеся внутри клетки и производящие энергию для ее нужд. История митохондрий весьма примечательна. Полагают, что они являются отдаленными потомками бактериаль-симбионтов, приспособившихся к жизни внутри клетки-хозяина. Поэтому, в отличие от других органелл, в митохондриях есть собственная ДНК, которая обеспечивает производство части их белковых структур. При этом, митохондриальная ДНК не содержит информации, необходимой для эффективного устранения ее поломок.

Процесс выработки энергии для клетки сопряжен с образованием внутри митохондрий активных форм кислорода, которые оказывают повреждающее воздействие как на сами митохондрии, так и на другие части клетки за счет процессов окисления. И несмотря на то, что в организме человека есть специальные защитные механизмы, которые обезвреживают отходы «электростанций» клетки, небольшому количеству свободных радикалов (примерно четырем на миллион) удастся преодолеть защиту и нанести клетке те или иные повреждения.

В первую очередь страдает ДНК митохондрий, в которой ускоренно накапливаются мутации, что ведет к нарушению процессов самовосстановления и снижению функции по производству энергии. Поскольку поврежденные митохондрии хуже обнаруживаются клеткой, они реже подвергаются восстановлению, и число дефектных митохондрий в клетке может увеличиваться с возрастом. Кроме того, повреждения затрагивают мембрану митохондрий, что приводит к утечке свободных форм кислорода и других вредоносных соединений, и увеличивает вероятность повреждения других структур клетки.

В настоящее время уже известно, что повреждения митохондрий вносят свой вклад в развитие ряда связанных с возрастом патологических процессов: саркопении (уменьшение мышечной массы), сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа. Прояснение механизмов, которые обуславливают эту взаимосвязь, позволит разработать средства для противодействия или компенсации митохондриальной дисфункции и продления здорового периода жизни.



ГЛИКИРОВАНИЕ И МЕЖБЕЛКОВЫЕ СШИВКИ

«Кирпичики», из которых преимущественно строятся все части клетки – это белки. Свойства белков определяются не только их составом и пространственной структурой, но и тем, в каком окружении они находятся, с какими веществами они вступают в реакции. Одна из распространенных реакций – это гликирование, то есть присоединение к белку сахаров. В силу того, что глюкоза является основным источником энергии нашего организма, она практически постоянно присутствует в кровотоке, что позволяет ее молекулам случайным образом сталкиваться со встречными белками и связываться с ними. Причем, чем выше уровень глюкозы в крови, тем более интенсивно идет процесс гликирования, и тем больше образуется гликированного белка.

Гликированные белки химически активны, способны образовывать внутримолекулярные сшивки и связи с другими молекулами белка. Этот процесс приводит к накоплению белковых отложений и снижению эластичности тканей. Наиболее известными заболеваниями, развивающимися в результате гликирования (в сочетании с другими процессами старения), являются атеросклероз (отложение холестерина на стенках сосудов), болезнь Альцгеймера (отложение токсичного белка амилоида в нервной системе) и другие амилоидозы.

Накопление измененного белка в хрусталике может вызывать развитие катаракты с воз-

растом, и часто вызывает тяжелые нарушения зрения у больных диабетом, которые особенно предрасположены к накоплению агрегатов гликированного белка в связи с высоким уровнем сахара в крови.

Определено, что избыточная жесткость коллагена, содержащего белковые сшивки, может являться одной из причин возрастного снижения функции почек, а также почечной недостаточности при сахарном диабете. Гликирование коллагена и эластина стенок сосудов приводит к повышению их хрупкости и развитию гипертензии, увеличению риска тромбообразования, сужения просвета и разрыва сосудов, то есть инфарктов и инсультов. Ну а самым очевидным проявлением гликирования является старение кожи, потеря ее эластичности и появление морщин.

В организме млекопитающих существует система обнаружения гликированных белков и их переработки. Сложность в том, что сам процесс обнаружения агрегатов и их устранения сопровождается выделением определенных сигнальных и регуляторных веществ, которые могут ускорять старение по другим путям. Например, выделение медиаторов воспаления предрасполагает организм к воспалительным процессам, которые в свою очередь могут повреждать ткани и способствовать вошникновеию злокачественных новообразований.

Гликированию могут подвергаться не только белки, но и ДНК, в результате чего происходит повышение числа ее повреждений и появление неполноценных клеток. В лучшем случае, такие клетки нежизнеспособны, а в худшем – становятся раковыми.

Известны два основных подхода к профилактике гликирования. Один заключается в снижении уровня глюкозы в крови, чего можно добиться с помощью специальной диеты, основанной на ограничении калорий и отказе от «быстрых углеводов», или с применением лекарственных веществ, контролирующих уровень сахара в крови. Другой – в интенсификации аутофагии, то есть процесса переработки испорченных белков. Подробнее об этом будет рассказано в разделах о правильном питании и лекарствах-геропротекторах.



ЛИЗОСОМАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В ходе жизнедеятельности компоненты клетки подвергаются постоянному обновлению. Белки с нарушенной структурой направляются в специальные органеллы, предназначенные для переработки отходов: лизосомы. В этих фабриках по переработке доставленный клеточный «мусор» с помощью содержащихся в лизосоме ферментов разбирается на части для последующего выведения из клетки или для вторичного использования для ее нужд.

Хотя эта система высокоэффективна, переработать весь мусор лизосомы не могут, поэтому с течением времени некоторая часть белковых отходов накапливается. Сокращение рабочего объема лизосомы приводит к снижению содержания ферментов для обработки отходов, из-за чего скорость переработки замедляется.

Отчасти проблему накоплений решает способность клетки к делению: при образовании двух дочерних клеток «мусор» распределяется между ними. Однако число делений ограничено, и в старых клетках лизосомы накапливают критический объем отходов, что может приводить к разрыву лизосомы и выходу белковых агрегатов, а также едких ферментов во внутреннюю среду клетки. Клетка при этом получает повреждения, которые приводят к ее гибели.

Проблема лизосомальной недостаточности пока не имеет эффективного решения, однако есть возможность в некоторой степени противодействовать накоплению отходов и ускорять их переработку, например, за счет ограничительной диеты, которая стимулирует процесс аутофагии (самопереваривания), или лекарственных средств, имитирующих ограничительную диету (ее миметиков).



АТРОФИЯ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ

В ходе старения некоторые структуры организма подвергаются атрофии. Это означает, что ряд органов и тканей постепенно утрачивают свои функции. Например, снижение физической силы у пожилых (саркопения) обусловлено уменьшением числа клеток мускулатуры. Атрофии также подвергается тимус (вилочковая железа), играющий важную роль в иммунной защите организма. В тимусе происходит формирование и обучение иммунных клеток. С падением функций тимуса защита организма от инфекций становится менее эффективной. Ослабевает способность организма к подавлению спящих вирусов, с чем связано, к примеру, повторное заболевание ветряной оспой, часто наблюдающееся у людей старше 60 лет. Снижается способность организма обнаруживать и уничтожать раковые клетки с новыми типами отклонений, в связи с чем в старшем возрасте увеличивается заболеваемость злокачественными новообразованиями. К проявлениям атрофии можно отнести и утрату репродуктивной функции у женщин, что, в свою очередь, предрасполагает организм к остеопорозу.

Согласно имеющимся научным данным, атрофию различных органов и тканей можно отложить на более поздний срок, применив средства профилактики старения. Методы восстановления атрофированных органов и тканей за счет инъекций стволовых клеток, выращивания и пересадки новых органов взамен отказавших в настоящее время интенсивно разрабатываются. Более подробно они будут описаны в разделе, посвященном перспективным инновациям для продления жизни.



БЕССМЕРТНЫЕ КЛЕТКИ

Основная задача клеток нашего организма – адаптироваться в меняющихся условиях, и обеспечивать выполнение возложенных на них функций. Среди ключевых факторов, влияющих на жизнеспособность и функции клетки, стоит назвать полноценность ее ДНК, адекватный профиль метилирования, структурную полноценность ее кирпичиков-белков, эффективность переработки клеточного мусора. Существенное влияние при этом оказывают факторы внешней среды, такие как воздействие токсичных веществ или радиационного облучения. При критическом объеме повреждений клетка, стремясь выжить, может существенно изменить свои функции, например, превратившись в злокачественную клетку.

Для защиты от таких связанных с возрастом клетки изменений эволюция предусмотрела специальный механизм, ограничивающий число ее возможных делений. Ключевую роль в этом механизме играют теломеры – концевые участки хромосом (напомним, что хромосомы – это скрученная цепь ДНК, находящаяся в ядре клетки и хранящая наследственную информацию), которые укорачиваются при каждом делении клетки. Было установлено, что фибробласт (клетка соединительной ткани), извлеченный из ткани легкого плода или новорожденного человека, способен поделиться 50-70 раз, тогда как фибробласт из легкого взрослого человека способен на существенно меньшее число делений при самых идеальных условиях их культивирования вне организма. Этот феномен, получивший название «лимит Хейфлика», по имени открывшего его в 1961 году ученого, многие исследователи склонны рассматривать как основной механизм старения. Однако сам Леонард Хейфлик полагает, что к процессу собственно старения этот феномен отношения не имеет, а определяет долголетие клеток организма. Было установлено, что клетки многих других тканей организма человека могут делиться гораздо большее число раз. Например, клетки, выстилающие полость кишечника, могут делиться более 2000 раз. Более того, оказалось, что фибробласты плода мыши могут делиться практически не ограниченно. А ведь мышь живет не более 3 лет.

Тем не менее, лимит Хейфлика существует и свидетельствует о том, что продолжительность жизни клеток различных тканей различна. Переставшие делиться клетки, получившие название «сенесцентных» или «стареющих», предупреждают копирование поврежденной ДНК,

Они оказались «хорошими гражданами, но плохими соседями». Дело в том, что сенесцентные клетки не перерождаются в раковые, и к тому же способны более-менее успешно выполнять возложенные на них задачи, несмотря на почтенный возраст, поэтому функции тканей, где они присутствуют, в основном сохраняются. Однако при этом они секретируют в окружающее пространство ряд сигнальных веществ, негативно влияющих на соседние клетки. Например, они вырабатывают факторы роста, стимулирующие процессы деления их соседей, а потому способствующие ускорению старения ткани. Сенесцентные клетки также распространяют вокруг себя сигнальные вещества-медиаторы воспаления, а воспалительные процессы, нарушающие целостность тканей, могут способствовать повышению подвижности и активности раковых клеток, а также приводить к активизации кальцификации и иных дистрофических процессов в тканях.

Недавно было установлено, что риск рака многих типов хорошо коррелирует (0.81) с суммарным числом делений нормальных самообновляющихся клеток.

Существует и другой путь, каким образом клетки могут стать «плохими соседями». В результате старения некоторые обученные лимфоциты утрачивают способность реагировать на появление инфекции, для нейтрализации которой они предназначены. Отсутствие реакции на угрозу приводит к тому, что клетка не попадает в ситуации, в которых она обыкновенно гибнет. Таким образом, в организме может накапливаться когорта в определенном смысле бесполезных иммунных клеток. Между тем, общее число иммунных клеток организма остается примерно равным в течение всей жизни, поэтому, если число дисфункциональных клеток велико, то популяция как обученных и активных, так и неопытных (или, как это называют ученые, наивных) лимфоцитов становится слишком небольшой для эффективного противодействия старым и новым угрозам.



КАЛЬЦИФИКАЦИЯ ТКАНЕЙ

Перечисленные процессы, лежащие в основе старения, чаще всего относят к первичным. На фоне их совокупного влияния могут возникать и вторичные процессы старения, одним из которых является кальцификация тканей.

По мере старения различные ткани получают повреждения из-за окислительного стресса, гликирования, воспаления, накопления белковых отложений и других патогенных процессов. Одной из мишеней старения являются сосуды. В месте повреждения происходят дистрофические изменения, что сопровождается изменением активности генов в клетках гладких мышц сосудов, из-за чего эти клетки начинают производить и накапливать соединения кальция даже при нормальном уровне кальция в крови. В свою очередь, накопление этих соединений приводит к снижению эластичности и повышению твердости сосудистой стенки. А если сосуды утрачивают способность расширяться и сужаться по мере необходимости, это предрасполагает к повышению кровяного давления. Вот почему кальцификация тканей является фактором риска развития гипертонии и сердечно-сосудистых катастроф при старении.

В последнее время взаимосвязь между накоплением атеросклеротических бляшек с возрастом, изменением сигнального профиля клеток сосудов, в которых развивается атеросклероз, и выработкой этими клетками молекул костной ткани тщательно исследуется с целью найти средство, которое бы сдерживало этот процесс.

Глава 3.

СОСТАВЛЯЮЩИЕ ПРОФИЛАКТИКИ СТАРЕНИЯ

Биологическое старение – сложный, многофакторный процесс, в ходе которого происходит постепенное накопление ошибок и поломок в клетках, что приводит к угасанию жизненных функций и развитию различных патологий. Метилирование ДНК, гликирование белка, накопление межбелковых сшивок, оксидативные повреждения митохондрий и других структур клетки, накопление белковых агрегатов в лизосомах, нарушения клеточного цикла с появлением бессмертных клеток, накопления соединений кальция в мягких тканях – все эти процессы происходят помимо нашей воли. Однако динамика этих процессов, как мы говорили в предыдущих главах, может меняться в зависимости от того, как среда воздействует на организм и как организм отвечает на это воздействие. И если свою генетику мы изменить пока не в силах, тем не менее, мы можем использовать широкий спектр методов для того, чтобы замедлить процессы старения и продлить здоровый период жизни. В этом разделе мы обсудим, какие методы сохранения здоровья с возрастом доступны современному человеку.





Раздел 1.

ДИАГНОСТИКА

Знание – сила, как утверждает известная поговорка. И действительно, получение достоверной информации о текущем состоянии здоровья, а также об индивидуальных особенностях организма является важной предпосылкой к построению рациональной стратегии охраны здоровья в течение всей жизни. Именно поэтому в Российской Федерации диспансеризация всего населения с 2013 г. вошла в систему обязательного медицинского страхования. Российская Федерация стала одной из первых стран, где введена такая программа скрининга заболеваний, в рамках которой взрослое население имеет возможность бесплатно регулярно проходить обследования¹³. Российская диспансеризация может быть усовершенствована в будущем, особенно с позиций вложенных затрат, эффективности и состава скрининговых методов, однако уже в настоящее время ее можно признать основанной на данных передовой медицинской науки и по некоторым показателям превосходящей зарубежные программы скрининга.

Диспансеризация, как и другие подобные программы скрининга здоровья, направлена на раннее выявление неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринных), факторов риска этих заболеваний и на назначение соответствующих профилактических и лечебных мероприятий¹⁴.

Некоторые обследования, осуществляемые в рамках диспансеризации, весьма полезны для определения скорости течения процессов старения. О многом может рассказать простое взвешивание и определение индекса массы тела. Его увеличение, наряду с повышением уровня глюкозы в крови, может служить указанием на предрасположенность к раннему развитию таких ассоциированных с возрастом заболеваний, как метаболический синдром, сахарный диабет и атеросклероз. Уровень артериального давления в сопоставлении с возрастной нормой может определять предрасположенность к инфарктам и инсультам. Степень снижения с возрастом силы рукопожатия, измеряемой самым простым кистевым динамометром, позволяет судить о выраженности саркопении (дегенеративной потери мышечной ткани, ухудшения ее качества и силы).

Некоторые виды скрининга на рак и предраковые состояния позволяют значительно снизить смертность среди людей, которые их проходят, в особенности это относится к цитологическому обследованию (пап тест) на рак шейки матки и к колоноскопии, снижающей вероятность смерти от рака толстой кишки. Читателю нужно помнить, что большинство видов рака, в особенности на ранних стадиях, можно излечить средствами современной медицины. С каждым годом противораковые терапии и вмешательства становятся все более эффективными, выживаемость среди раковых больных постоянно возрастает. Залогом победы выступает тщательное изучение вида рака, его генетических особенностей, своевременное начало лечения, которое должно соответствовать общепризнанным мировым стандартам и рекомендациям, и неукоснительное соблюдение всех предписаний врача в ходе лечения.

Однако в настоящий момент среди ученых нет консенсуса относительно целесообразности применения маммографии для выявления рака груди, теста на простатический специфический антиген (ПСА) для выявления рака простаты, а также пальцевого ректального обследования¹⁵. Первые два теста, согласно имеющимся данным, могут снижать смертность от этих видов рака, однако в среднем они до сих пор не приводили к снижению общей смертности среди людей, которые их проходили. Кроме того, в отношении маммографии, повышается вероятность применения инвазивных методов обследования и лечения, что увеличивает риск развития осложнений и повышает затраты здравоохранения на диагностику и лечение осложнений. Полезность пальцевого ректального осмотра еще менее очевидна. При этом эти обследования давали большое количество

ложноположительных результатов, и часто выявляли медленно растущие раки (рак *in situ*), которые в большинстве случаев не приводят к смерти человека. В таких случаях люди напрасно подвергаются ненужным операциям, радиационной терапии или химиотерапии, их побочным эффектам^{16,17}.

Однако в некоторых случаях эти тесты позволяют своевременно выявить случаи агрессивного рака на более ранних стадиях, и продлить жизнь пациентам. Пациент и врач должны в каждом индивидуальном случае тщательно взвешивать преимущества и риски этих видов диагностики. По мере появления более эффективных, доступных и легко переносимых пациентами терапий против рака, дифференцированных методов диагностики рака, его генотипирования, эффективность методов скрининга рака груди и простаты будет возрастать.

Помимо участия в диспансеризации, стоит пользоваться возможностями современной диагностики при прохождении терапии имеющегося хронического заболевания. Мониторинг состояния позволяет определить, правильно ли подобрано лекарство, насколько оно эффективно, требуется ли отменить или продолжить лечение. Важную диагностическую роль играет подробное устное описание своего состояния. На приеме стоит сказать врачу о любых изменениях самочувствия, которые наблюдаются на фоне лечения, даже если они кажутся неважными.

Помимо исследований, которые можно пройти в рамках государственной системы здравоохранения, современному человеку уже доступно исследование генома. Такое исследование позволяет выявить предрасположенность к широкому спектру наследственных заболеваний, обнаружить индивидуальные факторы риска, а также выяснить закрепленную генетически чувствительность организма к лекарственным средствам. По итогам исследования становится возможным подобрать наиболее безопасную и эффективную персонализированную терапию.

В некоторых случаях знание своих генетических особенностей может в буквальном смысле спасти жизнь. Например, у некоторых людей наблюдается повышенная чувствительность к препарату варфарин. Варфарин является антикоагулянтом (то есть, препятствует свертыванию крови), и часто назначается при тромбозе. Однако у людей с гиперчувствительностью стандартная доза может вызвать сильнейшее кровотечение, которое врачи могут оказаться не в силах остановить.

Известная актриса Анджелина Джоли при исследовании своего генома обнаружила, что является носителем гена, серьезно увеличивающего риск рака груди с возрастом. После тщательных повторных обследований и консультаций с врачами, она приняла решение о замене молочных желез на импланты, что, скорее всего, снизит риск развития этого вида рака. На первый взгляд, такой подход кажется довольно радикальным; но поскольку риск заболевания установлен с высокой точностью (у носителей этого гена риск развития рака груди равен 80% к 90 годам), раннее вмешательство может оказаться единственным средством защитить свою жизнь и сохранить здоровье в старшем возрасте.

Исследование генома играет важную роль и при планировании семьи. В данный момент семьям с наследственными заболеваниями доступна процедура ЭКО с применением преимплантационной генетической диагностики эмбриона (сокращенно ПГД), которая позволяет отобрать только здоровые эмбрионы для имплантации. В итоге даже семья с тяжелой наследственной патологией получает полностью здоровое потомство. Таким образом, применение методов генетической диагностики позволяет не только защититься от индивидуальных рисков и сформировать долгосрочную стратегию охраны здоровья, но и добиться заведомо хорошего здоровья и высокой продолжительности жизни для следующего поколения.

В России существует несколько компаний, осуществляющих исследования генома и предоставляющих консультации генетиков. Генетические тесты, осуществляемые в этих организациях, адаптированы к генетическим особенностям населения страны, поэтому позволяют с высокой точностью выявлять типичные именно для россиян заболевания и чувствительность к лекарственным средствам. Эти компании имеют представительства не только в Москве, но и в других городах России, их сайты с подробной информацией легко можно найти в сети Интернет.

Таблица 1. Примерный календарь скрининга здоровья и вакцинации для взрослых

| | Скрининг | Цель | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60+ |
|---------|---|--|---|--------------------------------------|---|--|--|
| | Липиды крови (холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды) | Выявление людей с высоким риском ишемической болезни сердца | Каждые 5 лет в зависимости от уровня | Каждые 5 лет в зависимости от уровня | Каждые 1-3 года в зависимости от уровня | Ежегодно | Ежегодно |
| | ЭКГ | Выявление повреждений сердца или нарушений сердечного ритма | | | Базовый тест в 40-45 лет | Ежегодно | Ежегодно |
| | Вакцинация | Создание иммунитета против отдельных заболеваний | Вакцинация против вируса папилломы человека с 11 лет с целью профилактики канцерогенных видов генитальных папиллом, возможной профилактики рака шейки матки, пениса, других локализаций ¹⁸ ; вакцинация женщин против краснухи для предотвращения осложнений во время беременности | | Вакцинация женщин против краснухи для предотвращения осложнений во время беременности | | После 65 вакцинация против гриппа ежегодно. Вакцинация против пневмококка после 65 |
| | Ректальное обследование | Выявление аномалий прямой кишки | | | | Ежегодно | Ежегодно |
| | Колоноскопия | Выявление рака и предраковых новообразований (полипов) на внутренних стенках толстой кишки | | | | Базовое обследование в 50 лет, затем каждые 5-10 лет | Каждые 5-10 лет |
| | Анализ кала на скрытую кровь | Определение крови в стуле для выявления различных заболеваний | | | | Ежегодно | Ежегодно |
| | Общий осмотр окулиста | Выявление скрытых заболеваний глаз и организма в целом | Раз в 5-10 лет | Раз в 5-10 лет | Раз в 3-5 лет | Раз в 3 года | Раз в год |
| | Общеврачебный осмотр (в том числе анализ уровня глюкозы в крови, измерение артериального давления, ИМТ) | Обнаружение заболеваний до развития симптомов | Каждые 2-3 года | Каждые 2-3 года | Каждые 2-3 года | Ежегодно | Ежегодно |
| | Генетическая диагностика | Выявление моногенных заболеваний в целях рационального планирования семьи; выявление индивидуальных рисков заболеваний и индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам | Для выявления моногенных заболеваний - однократно до образования семьи и рождения детей; для выявления индивидуальных рисков и чувствительности к лекарствам - однократно в любом возрасте | | | | |
| Женщины | Самообследование груди | Выявление изменений цвета, аномалий кожи, бугорков и изменений сосков | Ежемесячно | Ежемесячно | Ежемесячно | Ежемесячно | Ежемесячно |
| | Цитология (пап тест) на рак шейки матки | Выявление предраковых изменений эпителия и рака | Ежегодно | Раз в 1-3 года | Раз в 1-3 года | Раз в 1-3 года | Раз в 1-3 года |
| | Осмотр гинеколога | Выявление рака и предраковых изменений шейки матки, матки и яичников | Ежегодно | Ежегодно | Ежегодно | Ежегодно | Ежегодно |
| | Тест на плотность костной ткани | Выявление остеопороза и хрупкости костей | | | | | Базовый тест в 60 лет |

Примечание: этот календарь не должен восприниматься как медицинская рекомендация или замена совету врача; проведение представленных в таблице скрининговых мероприятий рекомендуется осуществлять только после консультации с врачом.

Раздел 2.

ПРИВИВКИ

Перенесенные инфекционные заболевания ускоряют скорость старения организма. Угрозы, сопряженные с распространением инфекционных заболеваний, постоянно растут, так как повышение мобильности современного человека, его способности быстро перемещаться из страны в страну создает угрозу стремительного распространения инфекционных (прежде всего вирусных) заболеваний. При этом чрезвычайно сложно контролировать состояние здоровья путешественника и обеспечить карантин даже в случае обнаружения заболевания.

Вспышка эпидемии вируса Эбола, произошедшая в 2014-2015 году в африканских странах, ясно показала, насколько важным фактором общественного здоровья является создание средств для вакцинации против тяжелых заболеваний и их рациональное применение¹⁹. Вопреки распространенному заблуждению, что тяжелые инфекционные заболевания, такие как чума или оспа, искоренены окончательно благодаря достижениям медицины, это, к сожалению, не так. Возбудители инфекционных заболеваний сохраняются в почве, воде, живых существах-переносчиках инфекции, поэтому в отсутствие массовой вакцинации люди постоянно подвергаются риску заражения и развития этих заболеваний.

К примеру, в 2012-2013 г.г. в России была зарегистрирована масштабная вспышка кори. Общее число заболевших, по данным Росстата, составило 2,1 тысяч человек в 2012 и 2,3 тысячи человек в 2013 гг.²⁰ Были затронуты более 50 регионов России. Достоверно известно, что распространение заболевания в Санкт-Петербурге сначала произошло в детской городской больнице, куда был направлен 16-летний подросток, незадолго до заболевания вернувшийся с каникул. В итоге заболели десятки детей, находившихся в отделении, а также медицинский персонал. По мнению врачей, эта вспышка была вызвана распространяющейся модой на отказ от вакцинации.

В начале 2014 г. в Курской области наблюдалась новая вспышка заболевания. Первой заболевшей была студентка медицинского ВУЗа. Приехав на каникулы домой в Железногорск, она заразила корью всю свою семью, члены которой по религиозным соображениям не прививались, и поскольку семья, несмотря на болезнь, посещала праздничные мероприятия своей религиозной общины, число случаев заболевания вскоре выросло почти до 100 человек, более 80 из которых - дети.

Корь – далеко не самое страшное инфекционное заболевание, тем не менее, оно является одной из основных причин смерти детей в возрасте до 5 лет. По данным ВОЗ, в 1980 году, до широкого распространения вакцинации, в мире произошло 2,6 миллиона случаев смерти от кори. В 2013 г. в глобальных масштабах было зарегистрировано 145 700 случаев смерти от кори. При этом, за период с 2000 по 2013 гг. вакцинация от кори предотвратила, по оценкам экспертов ВОЗ, 15,6 миллиона случаев смерти²¹.

Наметившаяся тенденция к снижению заболеваемости корью и другими тяжелыми инфекциями, к сожалению, может сойти на нет, если большое число людей будет отказываться от прививок при отсутствии медицинских противопоказаний, руководствуясь предубеждениями или научно не обоснованной информацией из сомнительных источников. Наблюдаемое снижение заболеваемости предотвратимыми инфекционными заболеваниями и среди не привитых людей объясняется так называемым «коллективным иммунитетом». Он увеличивается при внедрении массовой вакцинации людей и приводит к снижению числа источников инфекции, что и служит причиной снижения заболеваемости среди не привитых людей. Соответственно, чем больше людей в популяции отказывается по разным, часто необоснованным, причинам от вакцинации, тем

ниже коллективный иммунитет и тем выше вероятность того, что непривитый человек заболеет.

Вакцинация против инфекционных заболеваний может производиться несколько раз в течение жизни. График прививок определяется накопленными научными данными о том, при каком режиме вакцинации достигается наибольшее снижение заболеваемости и наилучшая переносимость, и утверждается Министерством здравоохранения Российской Федерации²². Читателю стоит знать, что людям старше 65 лет в связи с ослаблением иммунитета в старших возрастах рекомендованы прививки против пневмококковой инфекции²³ и ежегодно против гриппа²⁴.

В силу индивидуальных особенностей и с учетом текущего состояния здоровья человека, прививка может быть на некоторое время отложена, но отказываться от нее полностью не стоит, так как при этом подвергается опасности не только здоровье не привитого человека, но и здоровье окружающих – коллег по работе, случайных попутчиков в общественном транспорте, школьные и студенческие коллективы, и многократно повышается угроза эпидемии.



Раздел 3.

БАД И ВИТАМИНЫ, ИМЕЮЩИЕ СВОЙСТВО ЗАМЕДЛЯТЬ ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ

Использование витаминов получило широкое распространение в период, когда вследствие недоедания тяжелые авитаминозы и связанные с ними заболевания, такие как цинга и пеллагра, были массовым явлением. Однако только сейчас накапливается достаточное количество данных о влиянии на здоровье потребления различных витаминов в странах с достаточным уровнем питания. Не всегда эти данные говорят в пользу приема витаминов. Так, мета-анализ ряда исследований показывает, что прием синтезированных форм витамина Е и бета-каротина (предшественника витамина А) может повышать риски заболеваемости и смерти. В случае витамина А риск зависит от применяемой дозы²⁵. Таким образом, необходимо осторожно относиться к рекомендациям о приеме мультивитаминов и потреблении продуктов питания, обогащенных витаминами А, Е, бета-каротином.

Влияние дополнительного приема других витаминов на заболеваемость и смертность пока недостаточно изучено. Однако имеются данные о том, что некоторые из них, даже при разнообразном питании, способны снижать риски развития различных возраст-зависимых заболеваний за счет замедления процессов старения. Эти витамины должны дальше изучаться в качественных клинических испытаниях как потенциальные геропротекторы с точным определением геропротекторных доз и режимов приема как у здоровых людей, так и у людей с диагностированными возраст-зависимыми заболеваниями.

Витамин D

История обнаружения витамина D связана с именем английского ветеринара Эдварда Мелленби, жившего в начале XX века, который ставил эксперименты по лечению рахита у собак. Ранее считалось, что вылечить рахит позволял витамин А, присутствующий в рыбьем жире. Мелленби нейтрализовал витамин А в рыбьем жире, который добавлялся в корм собакам, и тем не менее они выздоровели от рахита. Так и был открыт витамин D, а свое название он получил потому, что это был четвертый открытый наукой витамин.

Витамин D – это группа инертных жирорастворимых веществ, из которых самыми известными являются D2 – эргокальциферол, который поступает в организм в пище, и D3 – холекальциферол, который образуется в организме под воздействием солнечного света.

Наиболее важная функция витамина D – его участие в формировании и обновлении костной ткани за счет регуляции усвоения кальция и фосфора. Он также отвечает за множество дру-

гих процессов в организме, например, регулирует циклы клеточного деления, влияет на дифференцировку (созревание) клеток, участвует в формировании иммунного ответа и секреции ряда гормонов, оказывает противовоспалительное действие.

Концентрация витамина D в организме зависит от состава диеты и уровня инсоляции, пола, возраста, сезона, массы тела, физической активности и курения. У людей, проживающих близко к экватору, сезонные колебания витамина D практически не наблюдаются, а по мере приближения к полюсу и сезонные колебания, и дефицит наблюдаются намного чаще. У женщин концентрация витамина D и его метаболитов ниже, чем у мужчин²⁶, но наиболее распространен дефицит витамина D у пожилых людей и, в особенности, у пожилых женщин, что связано с возрастным уменьшением способности их кожи его вырабатывать и с уменьшением времени пребывания пожилых людей на солнце. Принято считать, что солнечная активность на уровне 37 параллели и выше не позволяет получить достаточное количество этого витамина²⁷. Выше 50-й параллели солнечное излучение недостаточно велико даже для удовлетворения потребности в витамине D в летние месяцы. Таким образом, большая часть жителей России имеют высокий риск дефицита витамина D, в особенности в холодное время года.

Насколько уровень витамина D в организме может влиять на здоровье и продолжительность жизни?

В мета-анализе нескольких исследований смертность от всех причин была в 1,6 раза выше у людей с пониженным содержанием витамина D в сравнении с таковыми с нормальным и повышенным его содержанием в плазме крови. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с дефицитом витамина D, у которых не было семейного анамнеза этих заболеваний, была в 1,4 раза выше, а у лиц с семейным анамнезом - в 1,65 раза выше, чем у лиц с нормальным содержанием витамина D. Данная взаимосвязь также наблюдалась и среди лиц с наследственной предрасположенностью к раковым заболеваниям²⁸. Концентрация витамина D является значимым прогностическим фактором выживаемости у людей, получающих лечение от онкологического заболевания, что было показано на примере рака толстого кишечника и прямой кишки, и рака груди у женщин²⁹. Наиболее ценными доказательствами влияния витамина D на смертность являются рандомизированные контролируемые клинические испытания приема витамина D вместе с пищевыми добавками. К настоящему времени был проведен систематический обзор таких исследований, который показал снижение общей смертности и смертности от разных причин при его приеме и увеличение продолжительности жизни в форме витамина D3 (относительно других форм витамина D таких результатов обнаружено не было)³⁰. Эффект увеличения продолжительности жизни был обнаружен только среди лиц, у которых до начала приема витамина D наблюдалась низкая его концентрация в крови. Недостатком многих клинических испытаний является то, что в них не ставилась изначально задача оценить влияние витамина D на продолжительность жизни. Целью таких клинических испытаний является, как правило, оценка его значения в развитии остеопороза.

В 2012 году были начаты 4 крупных клинических испытания влияния витамина D именно на продолжительность жизни, результаты которых появятся через несколько лет. Одно из таких исследований, под названием VIDAL, проводится в Великобритании. Оно будет наиболее информативным в плане оценки на смертность и продолжительность жизни, так как проводится на пожилых людях в возрасте от 65 до 84 лет. Первые результаты этого исследования будут опубликованы в промежутке между 2017 и 2020 годами. До этого срока Институт Медицины США официально пока не рекомендует дополнительно принимать витамин D в виде пищевых добавок для людей с несколько сниженным содержанием витамина D в плазме крови – на уровне от 30 до 50 nmol/L 25(OH)D, так как считает существующие для этого доказательства недостаточными.

Однако этот институт информирует о том, что для лиц с дефицитом витамина D – т.е. при его содержании в плазме крови на уровне от менее 30 nmol/L, дополнительный его прием может быть полезным для поддержания здоровья костной системы и снижения риска переломов³¹, что имеет прямое отношение к смертности и продолжительности жизни.

Витамин D можно получать из пищи. Им богаты некоторые морские водоросли и потребляющие их рыбы (жирные сорта рыбы), а также рыбий жир. Чтобы получить 400 МЕ (международных единиц) витамина, нужно ежедневно съесть 150 г лосося или 90 г трески, выращенных в естественных условиях. В значительно меньшей степени витамин D содержат сливочное масло, сыр и другие жирные молочные продукты, яичный желток, икра³².

Витамин D3 входит в состав зарегистрированных в России лекарственных препаратов, в том числе кальций-содержащих лекарственных препаратов.

Зарегистрированные показания к применению витамина D включают восполнение дефицита кальция и витамина D в период интенсивного роста в подростковом и юношеском возрасте (для достижения максимального пика костной массы), показан женщинам во время беременности и кормления грудью, для профилактики и базовой терапии остеопороза (менопаузальный, сенильный, стероидный, идиопатический и др.) и его осложнений (переломы костей), для восполнения недостатка кальция и витамина D у лиц пожилого возраста.

Для терапии вышеуказанных состояний витамин D принимается в виде витамина D3 в дозе по 500 – 1500 МЕ в сутки.

При постоянном приеме витамина D необходимо контролировать его концентрацию в крови не реже 1 раза в 3 месяца, а также осуществлять контроль содержания кальция в крови и его выведение с мочой. В норме содержание витамина D (25-ОН витамин D, 25-гидроксикальциферол) в крови составляет 25-80 нг/мл. Рекомендуется также обращать внимание на референсные значения витамина D непосредственно в лаборатории, в которой осуществляется измерение его концентрации.

В летний сезон, при достаточном времени нахождения на открытом воздухе и на солнце, рекомендуется отказаться от приема витамина D.

У препаратов, содержащих витамин D, имеются побочные действия и противопоказания. В связи с этим, прежде чем принимать эти препараты в качестве геропротекторов, необходимо проконсультироваться с врачом.

Бенфотиамин

Бенфотиамин - это жирорастворимый аналог тиамин (витамина B1). Витамин B1 играет важную роль в жизнедеятельности организма, так как он и его производные участвуют в широком спектре реакций. В частности, он предупреждает окисление витаминов C и B6, участвует в синтезе глюкозы, гликогена, жиров, белка, нуклеиновых кислот. Витамин B1 снижает скорость распада нейромедиатора ацетилхолина, необходимого для проведения нервного возбуждения.

История открытия бенфотиамина уходит своими корнями в страну цветущей сакуры – Японию. В начале XX века, в связи с особенностями питания населения, на территории Японии часто наблюдался дефицит витамина B1 (чему особенно способствовало потребление сырой рыбы и

свежих морепродуктов, в которых содержится фермент, расщепляющий витамин В1), и поэтому была распространена болезнь бери-бери, проявляющаяся в тяжелом поражении нервной системы. При проведении опытов с нагреванием водорастворимого тиамин с экстрактом чеснока (*Allium sativum*) было получено новое соединение — аллйтиамин. У него была обнаружена способность свободно растворяться в жирах, а также устойчивость к расщепляющему действию ряда ферментов. А в 1952 году на основе аллйтиамина было синтезировано новое соединение — бенфотиамин, которое значительно превзошло другие аллйтиамины по активности и позволило решить проблему бери-бери в Японии.

Дальнейшие исследования влияния бенфотиамина на состояние здоровья показали возможность его применения при широком спектре заболеваний, имеющих в основе процесс гликирования белка: сахарном диабете, атеросклерозе, болезни Альцгеймера.

В исследованиях на крысах с сахарным диабетом было показано, что употребление бенфотиамина приводило к обратному развитию нейропатии (диабетического повреждения нервных волокон), снижению накопления промежуточных продуктов гликирования³³. Так же у трансгенных мышей, на которых была смоделирована болезнь Альцгеймера, была показана эффективность бенфотиамина в замедлении синтеза бета-амилоида – вещества, которое откладывается в межклеточном пространстве головного мозга при болезни Альцгеймера³⁴.

У людей с наличием сахарного диабета бенфотиамин может быть эффективен в профилактике летальных осложнений сахарного диабета за счет его способности блокировать гликирование³⁵. Научных данных об эффективности бенфотиамина в продлении долголетия обычно стареющих людей без диабета и в замедлении синтеза амилоида у людей с болезнью Альцгеймера пока нет. Это не позволяет доказательно рекомендовать его дополнительный прием для продления жизни людям без сахарного диабета, людям с повышенным риском развития болезни Альцгеймера и людям с установленным диагнозом болезни Альцгеймера. При этом, нельзя исключить потенциальную еще не выявленную пользу от приема бенфотиамина для продления жизни. Необходимо проведение дополнительных исследований эффективности бенфотиамина в лечении и профилактике этих состояний, учитывая установленный факт наличия у людей взаимосвязи между болезнью Альцгеймера и сахарным диабетом первого³⁶ и второго типа^{37,38}, а также то, что развитие болезни Альцгеймера взаимосвязано с нарушением метаболизма глюкозы в организме, с гликированием^{39,40,41} и с активностью особого фермента - гликоген-синтаза-киназой, активность которого бенфотиамин способен снижать и таким образом препятствовать синтезу бета-амилоида при болезни Альцгеймера у мышей⁴².

В России зарегистрировано несколько лекарственных препаратов, содержащих действующее вещество бенфотиамин. Зарегистрированные показания к применению этих препаратов включают дефицит витамина В1, зарегистрированный клиническими и лабораторными биохимическими исследованиями, развивающийся на фоне недостаточного и неполноценного питания (болезнь бери-бери), при парентеральном питании в течение длительного времени, при длительном гемодиализе, хроническом алкоголизме (особенно с алкогольной кардиомиопатией, синдромом Вернике, синдромом Корсакова), повышенной потребности в витамине В1, при полинейропатии, обусловленной дефицитом витамина В1.

Рекомендованные для лечения этих состояний способ применения и дозы приведены в инструкциях к препаратам, содержащим витамин В1.

В отсутствие доказательств геропротекции на людях дополнительный прием бенфотиамина невозможно доказательно рекомендовать, несмотря на то, что он может обладать еще неизученными геропротекторными свойствами у людей.

В случае принятия индивидуального решения о дополнительном приеме бенфотиамина,

его приём рекомендуется осуществлять только под контролем концентрации витамина В1 в крови. Нормальные значения этого витамина у взрослого человека находятся в пределах от 5 до 100 мкг / 100 мл. Рекомендуется также смотреть референсные значения витамина В1 непосредственно в лаборатории, в которой будет осуществляться измерение его концентрации.

У препаратов, содержащих бенфотиамин, имеются побочные действия и противопоказания. В связи с этим, прежде чем принимать препарат, содержащий бенфотиамин, в качестве герпротектора, необходимо проконсультироваться с врачом.

Витамин В5 (пантотеновая кислота)

Витамин В5 чрезвычайно распространен в природе, поэтому открывший его в 1933 году ученый Роджер Вильямс назвал его «вездесущим», от греческого «пантотен». Первый синтез этого витамина был проведен всего несколькими годами позже.

Пантотеновая кислота необходима для нормальной жизнедеятельности организма, так как от ее наличия зависят около 80 ферментов и, соответственно, реакции с их участием. Многообразие реакций, которые осуществляются при ее посредстве, объясняется способностью одного из ее метаболитов – кофермента А – выполнять роль промежуточного звена, с помощью которого осуществляется перенос кислотных остатков на другие вещества. Она участвует в процессах окисления и ацетилирования, регулирует метаболизм белков, жиров, и углеводов. Пантотеновая кислота необходима для синтеза холестерина и нейромедиатора ацетилхолина.

В экспериментах на мышах C57BL/6, проведенных еще в 50х годах XX века, витамин В5 продлевал жизнь на 18%⁴³. Позднее на разных моделях было показано, что дефицит пантотеновой кислоты снижает биосинтез гема у обезьян (гем – это молекулярный комплекс, участвующий в транспортировке кислорода к органам и тканям), что приводит к развитию анемии⁴⁴.

С возрастом поступление и усвоение пантотеновой кислоты становится недостаточным, что приводит к её дефициту в организме человека. В результате нарушается синтез гема и его метаболизм, как результат увеличивается оксидативный стресс митохондрий – клеточных оргanelл, в которых осуществляется процесс клеточного дыхания, происходит повреждение клеток тканей, что приводит к их преждевременному старению.

К сожалению, механизмы, посредством которых пантотеновая кислота продлевает жизнь, пока остаются малоизученными. Пограничные с дефицитом концентрации пантотеновой кислоты состояния и их влияние на здоровье человека, а также на процессы старения, также еще не изучались.

Пантотеновая кислота содержится в нескольких зарегистрированных в России лекарственных препаратах, мультивитаминных комплексах и биологически активных добавках.

Зарегистрированные показания к применению пантотеновой кислоты включают полиневрит, невралгию, бронхит, бронхиальную астму, атонию кишечника, экзему, трофические язвы, ожоги, аллергические реакции, токсикоз беременных, недостаточность кровообращения, абстинентный синдром.

Рекомендованный для терапии вышеуказанных состояний способ применения и дозы приведены в инструкциях к препаратам, содержащим пантотеновую кислоту.

В случае принятия индивидуального решения о дополнительном приёме пантотеновой кислоты, её прием рекомендуется проводить под контролем концентрации витамина В5 в крови, нормальные значения которого у взрослого человека находятся в пределах от 0,2 до 1,8 мкг / мл. Рекомендуется также смотреть референсные значения витамина В5 непосредственно в лаборатории, в которой осуществляется измерение его концентрации.

У препаратов, содержащих пантотеновую кислоту, имеются побочные действия и противопоказания. В связи с этим, прежде чем принимать эти препараты в качестве геропротекторов, необходимо проконсультироваться с врачом.

Витамин В6 (пиридоксин и пиридоксамин)

Витамин В6 – это собирательное название нескольких веществ, обладающих биологической активностью пиридоксина, среди которых собственно пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин, а также фосфаты форм витамина В6. Этот витамин был открыт в 30х годах XX века группой ученых, работавших над созданием средства для лечения пеллагры.

В настоящее время накоплены научные данные, свидетельствующие о способности витамина В6 препятствовать образованию и накоплению конечных продуктов гликирования и липоксидирования (то есть окисления жиров), которые являются одними из ведущих процессов и механизмов старения. В связи с этим он рассматривается как перспективное лекарственное средство для лечения ряда хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, атеросклероз, амилоидоз, нейродегенеративные заболевания. Поскольку снижение скорости образования межбелковых сшивок вносит свой вклад в сохранение эластичности сосудов, применение витамина В способствует поддержанию здоровья сердечно-сосудистой системы.

Если даже не будет доказано влияние витамина В6 на замедление химической модификации белков, которая происходит в результате обычно текущего процесса старения, этот витамин может иметь потенциал значительно замедлять развитие осложнений при ряде заболеваний, связанных со старением, и тем самым может увеличивать продолжительность жизни у людей с хроническими заболеваниями. Проводимые в настоящее время эксперименты на грызунах покажут, может ли влиять прием витамина В6 на продолжительность жизни.

Витамин В6 (пиридоксин, пиридоксамин) содержится во многих продуктах. Особенно много его содержится в зерновых ростках, в грецких орехах и фундуке, в шпинате, картофеле и батате, моркови, цветной и белокочанной капусте, помидорах, клубнике, черешне, апельсинах и лимонах, в авокадо. Также он содержится в мясных и молочных продуктах, рыбе, яйцах, крупах и бобовых. Витамин В6 синтезируется в организме кишечной микрофлорой. Пиридоксин менее устойчив к высоким температурам, чем другие формы витамина В, включая пиридоксамин, поэтому в варёных и жареных мясных продуктах пиридоксина мало. Вегетарианцы могут получить пиридоксин из кожицы некоторых овощей, в которых имеются остатки почвы, например, картофеля, моркови. Пиридоксамин более устойчив к термической обработке, поэтому он содержится в достаточных количествах даже в жареном или вареном мясе.

В России витамин В6 является зарегистрированным лекарственным препаратом, а также

входит в состав поливитаминных комплексов и витаминсодержащих пищевых добавок.

Зарегистрированные показания к применению пиридоксина как монотерапии включают гиповитаминоз В6. В составе комплексной терапии пиридоксин показан для лечения таких заболеваний, как паркинсонизм, параличи центрального и периферического генеза, болезнь Литтла, болезнь и синдром Меньера, морская и воздушная болезнь, радикулит, невралгия, невриты, дерматиты (в том числе себорейный), опоясывающий лишай, нейродермит, псориаз, экссудативный диатез, токсикоз беременных, анемии (гипохромная, микроцитарная, сидеробластная), лейкопении различной этиологии, острые и хронические дерматиты, алкоголизм, врожденный пиридоксинзависимый судорожный синдром новорожденных, а также для профилактики и лечения нейротоксичности изониазида и других противотуберкулезных препаратов.

Рекомендованный для терапии вышеуказанных состояний способ применения и дозы приведены в инструкциях к препаратам, содержащим витамин В6. Максимальная суточная доза пиридоксина для взрослого человека составляет 100 мг.

В случае принятия индивидуального решения о дополнительном приеме витамина В6, его прием, особенно если этот прием длительный, рекомендуется проводить под контролем концентрации пиридоксина в крови. Его нормальные значения у взрослого человека находятся в пределах от 8,7 до 27,2 мкг / л. Рекомендуется также обращать внимание на референсные значения витамина В6 непосредственно в лаборатории, в которой осуществляется измерение его концентрации.

У препаратов, содержащих витамин В6, имеются побочные действия и противопоказания. В связи с этим, прежде чем принимать эти препараты в качестве геропротекторов, необходимо проконсультироваться с врачом.

Витамин В3 (синонимы — РР, ниацин, никотиновая кислота) и никотинамид

Никотиновая кислота является одной из форм водорастворимого витамина В3. Хотя она была открыта еще в XIX веке, ее значение для здоровья было выявлено лишь в начале XX века в связи с поиском лекарства против пеллагры – тяжелого заболевания, относящегося к авитаминозам, и развивающегося на фоне нехватки никотиновой кислоты в организме. Ученым удалось установить, что в некоторых продуктах питания содержится какое-то вещество, излечивающее от пеллагры. Они и назвали это вещество в соответствии с его действием: pellagra preventing (PP). Химическая структура никотиновой кислоты была установлена в 1937 году, а годом позже ею уже успешно лечили пеллагру в СССР.

В настоящее время известно множество путей влияния никотиновой кислоты и ее производного никотинамида на процессы, проходящие в организме.

Никотиновая кислота обладает гиполипидемическим действием, расширяет мелкие кровеносные сосуды и улучшает микроциркуляцию. Она участвует в регуляции холестерина, снижает содержание триглицеридов, липидов низкой плотности и увеличивает уровень липидов высокой плотности, которые обладают антиатерогенными свойствами (таким образом, никотиновая кислота препятствует образованию атеросклеротических бляшек в сосудах). Также она препятствует тромбообразованию, уменьшая агрегацию тромбоцитов.

Имеются данные, что никотинамид играет важную роль в энергетическом обмене клетки, что важно в лечении ряда метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет. На моделях животных было показано, что никотинамид способствует поддержанию нормального уровня глюкозы крови натощак^{45,46}. Никотинамид также предотвращает повреждение периферических нервных волокон при повышенных уровнях глюкозы крови⁴⁷, приводит к ремиссии сахарного диабета первого типа у мышей⁴⁸, подавляет реакции оксидативного стресса, которые ведут к апоптозу клеток^{49,50,51}. Никотинамид может значительно улучшать утилизацию клетками организма глюкозы, предотвращать избыточное образование молочной кислоты и улучшать электрофизиологические свойства клеток, что было показано на моделях животных с ишемией (с кислородным голоданием тканей)⁵².

Назначение никотинамида в дозе 1200 мг/м²/сут близким родственникам (родственникам первой линии) людей с сахарным диабетом 1 типа защищало у них функцию β -клеток поджелудочной железы (клеток, продуцирующих инсулин) и предотвращало клиническое развитие сахарного диабета 1 типа⁵³. У лиц с первичным сахарным диабетом 1 типа назначение никотинамида в дозе 25 мг/кг веса совместно с интенсивной терапией инсулином в течение двух лет после постановки диагноза значительно снижало уровни гликированного гемоглобина крови⁵⁴. У пациентов с сахарным диабетом, у которых уже развилось такое осложнение сахарного диабета как почечная недостаточность, никотинамид снижал абсорбцию фосфатов в кишечнике и таким образом предотвращал дальнейшее прогрессирование почечной недостаточности⁵⁵.

Необходимо, однако, иметь в виду, что длительное употребление никотинамида в некоторых исследованиях приводило к нарушению функции секретирующих инсулин β -клеток поджелудочной железы⁵⁶, прогрессированию некоторых хронических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона⁵⁷.

Никотинамид является цитопротектором, он препятствует повреждению ДНК при окислительном стрессе и кислородном голодании^{58,59,60,61}, воздействию токсинов, поступающих в организм извне⁶², губительном действии алкоголя и его метаболитов⁶³. Дефицит никотиновой кислоты и никотинамида сопровождается увеличением токсичности свободных радикалов кислорода⁶⁴ и взаимосвязан с высоким риском развития рака⁶⁵.

Было показано, что назначение никотинамида при ряде патологических угрожающих жизни состояний, таких как остановка дыхания, дефицит кислорода и глюкозы, блокируя выделяемые клетками специфические сигнальные вещества – провоспалительные цитокины^{66,67,68,69}, препятствует активации клеток организма, принимающих участие в каскаде воспалительных реакций, ведущих, в частности к развитию артритов^{70,71}, и предотвращает повреждение клеточной ДНК, , , , .

Цитопротекторное действие никотинамида реализуется также в клетках, выстилающих кровеносные сосуды, что проявляется снижением риска гиперкоагуляции крови, возникновения тромбозов и связанных с ними сердечно-сосудистых заболеваний и опасных для жизни сердечно-сосудистых событий (например, острого инфаркта миокарда)^{76,77,78}.

Никотинамид принимает участие в поддержании целостности кровеносных сосудов^{79,80,81}, гемато-энцефалического барьера (биологического барьера, защищающего мозг от агрессивного воздействия переносимых кровью бактерий и токсинов), участвует в регулировании тонуса сосудов и кровотока^{82,83}, улучшает питание кожи за счет увеличения проникновения сосудов микроциркуляторного русла в кожу⁸⁴.

В ряде случаев было документально подтверждено, что применение никотинамида в течение 24-х часов после произошедшего инсульта может устранить клеточные повреждения и дегенерацию ДНК⁸⁵, что свидетельствует об их обратимости. Однако никотинамид не всегда может предотвращать повреждение клеток. Установлено, что профилактические и лечебные свойства

никотинамида реализуются только при нормальных или слабо повышенных значениях pH, его применение при закислении внутренней среды организма (ацидозе) противопоказано.

Изучается возможность применения никотиамида для профилактики токсических воздействий на головной мозг, лечения ишемии, профилактики болезни Альгеймера⁸⁶ и его влияние на патогенез болезни Паркинсона⁸⁷.

Эффективность профилактического приема никотинамида здоровыми людьми в рекомендуемых дозах не изучена. На постоянной основе никотиновую кислоту предпочтительно получать из продуктов питания. Продукты, богатые витамином PP, включают дрожжи, печень, орехи, яичный желток, молоко, рыбу, курицу, мясо, бобовые, гречку, неочищенное зерно, зеленые овощи, земляные орехи, а также любую белковую пищу, содержащую триптофан. Тепловая обработка молока не изменяет в нём содержание витамина PP.

Никотиновая кислота является зарегистрированным лекарственным препаратом в России, также входит в состав нескольких комбинированных лекарственных препаратов, мультивитаминных комплексов, содержится в реализуемых на рынке биологически активных добавках.

Зарегистрированные показания к применению никотиновой кислоты включают профилактику и лечение пеллагры (авитаминоз PP), в составе комплексной терапии – терапию ишемических нарушений мозгового кровообращения, облитерирующих заболеваний сосудов конечностей (облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно) и почек, осложнений сахарного диабета (диабетическая полинейропатия, микроангиопатия), терапию заболеваний печени (острые и хронические гепатиты), гастритов с пониженной кислотностью, неврита лицевого нерва, различных интоксикаций (профессиональных, медикаментозных алкогольных), длительно не заживающих ран и язв.

Рекомендованный для терапии вышеуказанных состояний способ применения и дозы приведены в инструкциях к препаратам, содержащим никотиновую кислоту. Максимальная суточная доза никотиновой кислоты составляет 0,5 г.

Длительный прием никотиновой кислоты в составе лекарственных препаратов и биологически активных добавок не рекомендуется. Курсовой прием для зарегистрированных показаний составляет не более 1 месяца. Для предупреждения осложнений со стороны печени при приеме никотиновой кислоты рекомендуется включать в диету продукты, богатые метионином (творог), и дополнительно принимать метионин и липоевую кислоту.

У препаратов, содержащих никотиновую кислоту, имеются побочные действия и противопоказания. При передозировке ниацина может наблюдаться острая реакция в виде сердцебиения, тошноты и расстройства желудка. В связи с этим, прежде чем принимать эти препараты в качестве геропротекторов, необходимо проконсультироваться с врачом.

Кверцетин

Кверцетин относится к флавоноидам – большому классу водорастворимых биологически активных веществ, которые не синтезируются организмом и должны поступать в него с пищей. Флавоноиды были открыты американским биохимиком венгерского происхождения, лауреатом Нобелевской премии Альбертом Сент-Дьёрди в 1936 г. при поиске средств для лечения цинги.

Флавоноиды иногда называют «витамином Р» - от английского слова permeability, которое означает «проницаемость», так как была обнаружена способность этих веществ влиять на проницаемость сосудистой стенки.

Кверцетин является самым распространенным флавоноидом, присутствующим в пище, и имеет выраженные антиоксидантные свойства^{88,89}, то есть, ликвидирует свободные радикалы кислорода и реактивные молекулы азота⁹⁰.

Многочисленные исследования *in vitro* (то есть на определенных видах клеток, а не на организме человека или животных) показали, что кверцетин обладает разнообразными фармакологическими свойствами, включая противомикробное^{91,92}, противовоспалительное⁹³, противоопухолевое и антипролиферативное действие^{94,95,96,97,98}, предупреждает заболевания сердца⁹⁹ и когнитивные нарушения.

Обнаружение у кверцетина антиоксидантных свойств послужило основанием для проведения исследований его геропротекторных эффектов¹⁰⁰. Обогащение рациона питания кверцетином способствовало усилению исследовательского поведения, улучшению памяти и запоминания пространства у стареющих мышей¹⁰¹, оказывало защитный эффект на функции иммунных клеток организма у преждевременно состаренных мышей¹⁰², восстанавливало вызванные этанолом когнитивные нарушения, предупреждало развитие болезни Альцгеймера¹⁰³. Кверцетин увеличивал устойчивость к окислительному стрессу и увеличивал продолжительность жизни пекарских дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*)¹⁰⁴ и круглых червей *C. elegans*^{105,106,107}.

Геропротекторный эффект кверцетина исследователи связывают с его антиоксидантными свойствами и со способностью активировать протеасомы (элементы клетки, ответственные за расщепление белков на компоненты для последующего использования другими структурами клетки)¹⁰⁸.

Эмульсии, в состав которых добавляли кверцетин и которые затем наносили на кожу, способствовали увеличению влажности и эластичности кожи, и приводили к уменьшению глубины и выраженности возрастных морщин, что может в будущем предопределить использование кверцетина в косметических кремах и мазях¹⁰⁹.

Сообщается о положительном эффекте добавки к пище кверцетина у пациентов с начальными стадиями гипертонической болезни (предгипертензия и стадия 1 гипертонической болезни)¹¹⁰ при хронических воспалительных заболеваниях легких¹¹¹.

В ряде исследований клинически значимого эффекта кверцетина на здоровье не было выявлено^{112,113}, что может быть объяснено тем, что они проводились на здоровых волонтерах, а не на людях с заболеваниями и с повышенным уровнем окислительного стресса, нуждающихся в дополнительной антиоксидантной защите. Требуются дальнейшие исследования, чтобы определить потенциал применения кверцетина для профилактики старения.

Кверцетин является самым часто потребляемым с пищей флавоноидом. Естественными источниками кверцетина являются красный виноград, чай, яблоки, цитрусовые, лук, каперсы, брокколи и другие зеленые листовые овощи, вишня и большинство других ягод.

В России кверцетин зарегистрирован в виде биологически активной добавки. Перед принятием решения о дополнительном приеме кверцетина, рекомендуется обсудить этот вопрос с врачом.

Ресвератрол

Ресвератрол относится к подклассу растительных полифенолов¹¹⁴. Он является естественным антибиотиком (фитоалексином) растений, подавляющим рост микроорганизмов, способных нанести вред растению. Ресвератрол содержится во многих видах и частях растений, включая орехи, фрукты и ягоды, употребляемые в пищу. Относительно много ресвератрола содержится в арахисе и винограде. Присутствие ресвератрола в винограде обуславливает его высокое содержание в красном вине, причем в зависимости от сорта его концентрация в вине может значительно варьировать¹¹⁵.

Ресвератрол в настоящее время является самым популярным полифенолом, который стал интенсивно изучаться с 1993 года, после того как вышла статья Е. Франкеля и соавторов¹¹⁶ о способности ресвератрола подавлять окисление липопротеинов низкой плотности у человека, являющееся одним из важных факторов в патогенезе атеросклероза. Более ранние исследования¹¹⁷ указали на потенциальную способность ресвератрола снижать уровни липидов крови, что может объяснять так называемый «французский парадокс» - низкую заболеваемость коронарными болезнями сердца у французов, диета которых богата насыщенными жирами, но регулярно употребляющих красное вино, в котором и содержится ресвератрол¹¹⁸. Франкель и соавторы, а также Аморати и соавторы^{119,120}, тем не менее, четко указали на то, что ресвератрол не является самым сильным антиоксидантом, содержащимся в красном вине. Имеются гораздо более сильные антиоксиданты, такие как флавоноиды кверцетин и эпикатехин, которые содержатся в красном вине в гораздо больших концентрациях, чем ресвератрол. Несмотря на это, ресвератрол получил наибольшую популярность и по настоящее время изучается наиболее интенсивно в сравнении с другими флавоноидами, найденными в винограде и вине¹²¹.

В 1997 г. были опубликованы результаты серии исследований химиопрофилактических свойств ресвератрола при раке^{122,123}. Было показано, что ресвератрол подавляет активность ферментов и предотвращает некоторые клеточные события, которые входят в патогенез опухолевой инициации и промоции¹²⁴. За последние два десятилетия по ресвератролу опубликовано более 2000 работ. Выдвигаются различные гипотезы, часто противоречивые, о возможных механизмах влияния ресвератрола на организм. Большое количество работ посвящено его противораковым свойствам, способности предотвращать сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, возраст зависимую нейродегенерацию, включая болезнь Альцгеймера^{125,126,127}.

В 2003 г. была опубликована работа о способности ресвератрола активировать сиртуин 1 и специфически изменяя метаболизм, имитировать эффект ограничения калорийности диеты¹²⁸. Известно, что ограничение калорий приводит к замедлению старения и увеличению продолжительности жизни организмов разных видов. Такой эффект был достигнут у дрожжей, продолжительность жизни которых была увеличена на 70% добавлением в питательный субстрат ресвератрола. Эффект продления жизни также был продемонстрирован у нематод и у плодовой мушки дрозофилы¹²⁹. Большой резонанс вызвали результаты исследования, в котором физиологические параметры мышей среднего возраста, получавших высококалорийную диету, были сведены приемом ресвератрола до уровня таковых у мышей, получавших стандартную диету, что привело к увеличению выживаемости мышей, потреблявших ресвератрол¹³⁰. Однако простой пересчет дозировки получавших ресвератрол мышей показал, что среднему человеку для её достижения

придется выпивать за день несколько литров красного вина, что крайне опасно для здоровья.

Наряду с антиоксидантными свойствами, у ресвератрола выявлены противовоспалительное и антикатаболическое действие^{131,132}. В исследованиях на стареющих мышах было обнаружена его способность предотвращать разрушение микроархитектуры костей¹³³, увеличивать плотность эпифизов костей и снижать потерю костями кальция у кастрированных мышей¹³⁴. Фитоэстрогенный эффект ресвератрола у самок мышей с удаленными яичниками был сходен с эффектом заместительной гормональной терапии, что свидетельствует о потенциальной пользе ресвератрола в поддержании здоровья в условиях дефицита эстрогенов, наблюдаемого в пожилом возрасте^{135,136}. В 2013 г. было опубликовано исследование о том, что ресвератрол может способствовать созреванию ооцитов коровы и последующему экстракорпоральному оплодотворению и эмбриональному развитию. Эти эффекты связывают с тем, что ресвератрол индуцирует секрецию прогестерона и обладает антиоксидантным эффектом¹³⁷.

В 2008 г. исследователи из Корнелльского университета сообщили, что использование диеты с ресвератролом значительно снижает образование в мозге животных бляшек, характерных для болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний. У мышей прием ресвератрола снижал количество бляшек в гипоталамусе (примерно на 90%), стриатуме (примерно на 89%) и в области медиальной коры (примерно на 48%). Предполагается, что одним из механизмов этого процесса является связывание ресвератролом ионов меди.

Результаты исследований биологических эффектов ресвератрола часто противоречивы, из чего можно сделать вывод, что в данный момент возможное положительное влияние ресвератрола на здоровье и продолжительность жизни остается недостаточно изученным. Для подтверждения его потенциальных геропротекторных свойств необходимо проведение высококачественных клинических испытаний на людях.

Ресвератрол в повышенных количествах содержится в красном вине, арахисе, красном винограде, чернике, а также в растении «горец сахалинский».

Для лиц, которые могут принять решение об употреблении красного вина как источника ресвератрола и других растительных антиоксидантов, не рекомендуется употреблять более одного бокала доброкачественного сухого красного вина в сутки, особенно без еды.

В России ресвератрол зарегистрирован в виде биологически активной добавки. Перед принятием решения о дополнительном приеме ресвератрола, рекомендуется обсудить этот вопрос с врачом.

Липоевая (тиоктовая) кислота

Альфа-липоевая кислота – это естественный жизненноважный ко-фермент митохондрий клетки, участвующий в дыхательном цикле клетки и клеточном энергообмене^{138,139}. По характеру биохимического действия она близка к витаминам группы В. Открытие этого соединения произошло в 1937 г., когда команда ученых обратила внимание, что определенному виду бактерий для размножения необходим экстракт картофеля – поначалу ее даже называли «картофельным фактором роста».

Липоевая кислота у изначально здоровых клеток препятствует развитию окислительного

стресса, путем связывания свободных радикалов кислорода, замедляя таким образом развитие ряда патологических процессов на клеточном уровне, связанных с клеточным повреждением и старением^{140,141}. Липоевая кислота также участвует в обмене других антиоксидантов, таких как витамины С и Е, и глутатион¹⁴².

В экспериментальных моделях на органах и тканях, при моделировании оксидативного стресса, а также в клинических экспериментах липоевая кислота предотвращала развитие патологии при остром кислородном голодании (ишемии)¹⁴³, диабете^{1,144}, атеросклерозе¹⁴⁵, диабетической нейропатии¹⁴⁶, нейродегенерации¹⁴⁷, гипертензии¹⁴⁸, заболеваниях суставов¹⁴⁹, отравлениях тяжелыми металлами¹⁵⁰ и радиационном повреждении¹⁵¹.

Липоевая кислота и ее метаболит – дигидролипоевая кислота - также обладают и прооксидантными свойствами, и эти свойства проявляются в опухолевых клетках. На культурах раковых клеток было показано, что липоевая кислота подавляла пролиферацию (деление) и одновременно индуцировала апоптоз (самоуничтожение) раковых клеток^{152,153,154}.

Несмотря на то, что механизмы противораковой активности липоевой кислоты еще недостаточно изучены, в последние годы липоевая кислота стала рассматриваться как перспективный противораковый агент, который может использоваться для химиопрофилактики раковых заболеваний¹⁵⁵. В исследовании, проведенном на культуре раковых клеток легких, липоевая кислота индуцировала апоптоз этих клеток, что позволяет рассматривать ее так же и как потенциальное средство лечения рака легких. Также она рассматривается и как потенциальное средство снижения злокачественности раковых клеток¹⁵⁶.

Данные экспериментов на животных свидетельствуют о том, что прием альфа-липоевой кислоты может продлевать здоровый период жизни, и у некоторых видов повышать продолжительность жизни. Данные о влиянии ее приема на продолжительность жизни людей в настоящее время отсутствуют.

Липоевая кислота в России является зарегистрированным лекарственным препаратом, принадлежащим к группе витаминоподобных веществ.

Зарегистрированные показания к применению липоевой кислоты включают жировую дистрофию печени, цирроз печени, хронический гепатит А, интоксикацию (в т.ч. солями тяжелых металлов, бледной поганкой), гиперлипидемию, диабетическую и алкогольную полинейропатию.

Рекомендованный для терапии вышеуказанных состояний способ применения и дозы приведены в инструкциях к препарату липоевой кислоты.

У препаратов, содержащих липоевую кислоту, зарегистрированы побочные эффекты и противопоказания. В связи с этим, прежде чем принимать эти препараты в качестве геропротекторов, необходимо проконсультироваться с врачом.

Магний

Магний - один из важных биогенных элементов, в значительных количествах содержится в тканях животных и растений (хлорофиллы). Его биологическая роль сформировалась исторически, в период зарождения и развития протожизни на нашей планете в связи с тем, что морская среда первобытной земли была преимущественно хлоридно-магниевая, в отличие от нынешней

- хлоридно-натриевой.

Магний является кофактором (небелковым веществом, которое обязательно должно присутствовать в организме в небольших количествах, чтобы соответствующие ферменты смогли выполнить свои функции) многих ферментативных реакций. Он необходим для реакций превращения в ходе выработки энергии в живых клетках организма. Магний принимает участие во всех этапах синтеза белка. Он участвует в поддержании нормальной функции нервной системы и мышцы сердца, оказывает сосудорасширяющее действие, стимулирует желчеотделение, повышает двигательную активность кишечника.

Магний снижает уровень холестерина крови, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, он также является вазодилататором (за счёт расслабления гладкой мускулатуры сосуда) и способствует стабилизации генома^{157,158}.

Дефицит магния негативно влияет на гены, регулирующие деятельность сердечно-сосудистой системы¹⁵⁹.

Дефицит магния в пище приводил у крыс и зайцев к дегенеративному ремоделированию сосудистой стенки (то есть функциональным и структурным изменениям, препятствующим нормальной работе сосуда), подобно таковому при атеросклерозе и гипертонической болезни (например, гипертрофии сосудистой стенки, повреждению межклеточного матрикса)^{160,161,162}.

Кроме этого, дефицит магния связывают с ускорением процесса старения клеток, природа которого еще недостаточно ясна¹⁶³.

В настоящее время активно изучается гипотеза о том, что дефицит магния в диете может приводить к подавлению активности теломеразы в клетках миокарда и сосудистой стенки, что ускоряет укорочение теломер и коррелирует с увеличенным оксидативным повреждением ДНК¹⁶⁴. Было показано, что пациенты с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, атеросклерозом, заболеваниями почек, а также пациенты, перенесшие инсульт, имели сниженный уровень ионизированного магния в плазме крови, при нормальном уровне общего магния в крови^{165,166,167,168}.

Диеты с повышенным содержанием магния замедляли развитие гипертонической болезни и атерогенеза^{169,170,171}. Более высокие показатели содержания магния в плазме крови и более высокий уровень потребления магния с пищей ассоциировались с более низкой частотой смерти от сердечно-сосудистых патологий у женщин, причем увеличение уровня магния в плазме на каждые 0,25 мг/дл снижало риск на 41%¹⁷².

Несколько эпидемиологических исследований, проведенных в Северной Америке и Европе показали, что люди с так называемым западным типом питания потребляют с пищей недостаточное количество магния (менее 30-50% процентов от рекомендуемой суточной дозы магния)¹⁷³. По данным российского представительства Института микроэлементов ЮНЕСКО, не менее трети россиян имеют дефицит магния, в том числе 82% беременных россиянок. Низкое содержание магния в питьевой воде, наблюдаемое в регионах с почвой, бедной магнием, и где низка минерализация воды, взаимосвязано с повышенной заболеваемостью ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, и с большей частотой внезапной сердечной смерти, чем в регионах, где вода высоко минерализована^{174,175,176,177}.

Обогащение рациона питания магнием у пожилых людей с первичным расстройством сна приводило к улучшению качества и продолжительности сна, снижению дефицита сна, лучшему засыпанию и просыпанию, и благоприятно влияло на изменение концентраций в плазме крови ренина, кортизола и мелатонина, что позволяет предполагать влияние обогащения диеты магнием на процессы старения¹⁷⁸.

Дефицит магния у человека может проявляться по-разному: бессонница, хроническая уста-

лость, остеопороз, артрит, фибромиалгия, мигрень, мышечные судороги и спазмы, нарушения сердечного ритма, запоры, предменструальный синдром (ПМС). При потливости, частом употреблении слабительных и мочегонных, алкоголя, больших психических и физических нагрузках (в первую очередь при стрессах и у спортсменов), беременности потребность в магнии увеличивается. Его усвоению может препятствовать избыток жиров и кальция в пище.

К продуктам питания, богатым магнием, относятся какао, темный шоколад, кунжут, отруби, орехи, курага, финики. Однако в наиболее доступной форме магнием содержится в зеленых овощах. Магния совсем мало в хлебе, молочных, мясных и других повседневных продуктах питания.

Суточная норма магния составляет около 300 мг для женщин и 400 мг для мужчин. Считается, что усваивается около 30 % потребляемого магния.

Для профилактики или устранения дефицита магния можно принимать лекарственные препараты и биологически активные добавки, содержащие магний. При длительном приеме этих препаратов рекомендуется осуществлять регулярный контроль содержания магния в плазме крови (как минимум 1 раз в полгода).

Магний входит в состав зарегистрированных в России лекарственных препаратов и биологически активных добавок (чаще в виде магния оротата). Данных о том, как дополнительный прием магния влияет на продолжительность жизни, пока нет.

Зарегистрированные показания к применению препаратов, содержащих магний, включают профилактику и комплексное лечение инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, аритмий сердца, вызванных дефицитом магния, терапию спастических состояний, в том числе сосудистого спазма и мышечных судорог, атеросклероза и дислипидемий.

Рекомендованный для терапии вышеуказанных состояний способ применения и дозы приведены в инструкциях к препаратам, содержащим магний.

У препаратов, содержащих магний, имеются побочные действия и противопоказания. В связи с этим, прежде чем принимать эти препараты в качестве геропротекторов, необходимо проконсультироваться с врачом.

Глюкозамин

Глюкозамин – это полисахарид, вырабатываемый хрящевой тканью суставов. Он участвует в синтезе белков и липидов, входит в состав синовиальной жидкости (то есть, естественной внутрисуставной смазки, предупреждающей трение суставных поверхностей и их изнашивание). Глюкозамин также участвует в формировании кожи, ногтей, костей, сухожилий, клапанов сердца и других тканей.

Глюкозамин был открыт одной из исследовательских лабораторий Италии в 60-х годах XX века, а всего несколько лет спустя обнаруживший его ученый Луиджи Ровати основал фармацевтическую компанию, специализирующуюся на препаратах для лечения остеоартрита и артроза, которая и сегодня является одним из крупнейших производителей глюкозамина сульфата.

По всей видимости, в основе полезных свойств глюкозамина лежит его способность подавлять воспаление, а также имитировать действие калорийно ограниченной диеты.

Данные, полученные в нескольких лабораторных исследованиях, а также в исследованиях,

проведенных на животных и на людях, свидетельствуют о выраженном противовоспалительном эффекте глюкозамина^{179,180,181}, что является значимым механизмом снижения риска развития многих заболеваний, взаимосвязанных со старением. Установлено, что хроническое воспаление взаимосвязано с развитием рака¹⁸², хронической обструктивной болезни легких¹⁸³ и сердечно-сосудистых заболеваний^{184,185}. Предполагается, что глюкозамин подавляет воспаление за счет деактивации ряда сигнальных молекул.

Недавно проведенные эпидемиологические исследования показали наличие новых биологических свойств глюкозамина. Так, с применением глюкозамина связывают снижение общей смертности на 18%, смертности от рака (13%), респираторных заболеваний (41%), других причин (33%)^{186,187}. Глюкозамин был наиболее эффективен в снижении риска развития рака легких, рака толстого кишечника и прямой кишки, и рака груди у женщин¹⁸⁸.

Глюкозамин также имитирует низкоуглеводную диету, замедляет патогенез сердечно-сосудистых заболеваний¹⁸⁹, подавляет агрегацию тромбоцитов, подобно тому, как это происходит при приеме аспирина¹⁹⁰.

Глюкозамин присутствует во многих продуктах питания, но имеет свойство разрушаться при сильном нагреве в процессе приготовления пищи. Основным источником глюкозамина являются хрящи, а также такие продукты питания как курятина, говядина, твердые сорта сыра. Несмотря на относительно высокое содержание глюкозамина в некоторых продуктах питания, в терапевтических целях достаточно сложно получать достаточное количество глюкозамина только лишь с питанием. В особенности это сложно для вегетарианцев. В связи с этим были разработаны лекарственные препараты, биологически активные добавки и комплексы спортивного питания, содержащие глюкозамин.

В России и в странах Европы глюкозамин представлен в виде зарегистрированного лекарственного препарата и входит в состав биологически активных добавок, в то время как в США и Канаде он выпускается только в качестве биологически активной добавки к пище. В США глюкозамин является самым потребляемым препаратом среди пожилых людей¹⁹¹.

Рекомендуемый Роспотребнадзором уровень потребления глюкозамина для взрослых людей составляет 700 мг в сутки (в виде глюкозамина сульфата)¹⁹². Зарегистрированные показания к применению препаратов глюкозамина включают остеоартроз периферических суставов и позвоночника. Медицинское применение глюкозамина обусловлено тем, что он способствует предотвращению процессов разрушения хряща, стимулирует восстановление хрящевой ткани, обладает противовоспалительным и обезболивающим действием, нормализует продукцию внутрисуставной жидкости, улучшает подвижность суставов, уменьшает потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах.

Рекомендованный для терапии вышеуказанных состояний способ применения и дозы приведены в инструкциях к препаратам, содержащим глюкозамин.

У препаратов, содержащих глюкозамин, имеются побочные действия и противопоказания. В связи с этим, прежде чем принимать эти препараты в качестве геропротекторов, необходимо проконсультироваться с врачом.



Раздел 4.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА-ГЕРОПРОТЕКТОРЫ

Помимо БАД, витаминов и микроэлементов, существуют как экспериментальные, так и клинически испытанные и зарегистрированные лекарственные средства, у которых с большой долей уверенности выявлены геропротекторные свойства. И хотя пока их немного (большей частью это связано с тем, что лекарства исследуются на способность лечить конкретные болезни, а не продлевать жизнь), в данный момент каждую неделю появляются новые научные данные о влиянии лекарственных препаратов на процессы в основе старения. Познакомимся с теми из них, которые рассматриваются как наиболее перспективные.

Метформин



Galega officinalis

В 2007 году медицинское сообщество отпраздновало знаменательную дату: 50 лет с начала клинического применения метформина в терапии сахарного диабета 2 типа. Открыт он был на несколько десятилетий ранее, в 1922 году. Его открытию способствовал интерес ученых к растению *Galega officinalis*, являющемуся источником гуанидина - вещества, обладающего сахароснижающей активностью. Гуанидин оказался токсичным, что способствовало изучению его производных в попытке найти сахароснижающее средство, которое было бы безопасным для людей. И только в 1957 году в серии исследований французского ученого Жана Стерна были выявлены блестящие перспективы метформина для лечения пациентов с гипергликемией. Автор исследования дал ему звучное название «Glucophage», что означает «Пожиратель сахара», и под этим названием он вышел на рынок Великобритании. В те же годы появились данные о родственных препаратах – феноформине и буформине. С течением времени было определено, что из всех бигуанидов именно у метформина наиболее низкий риск развития лактоацидоза (серьезный побочный эффект, связанный с накоплением в организме молочной кислоты), что и определило его будущее как препарата выбора при лечении сахарного диабета 2 типа.

Однако положительные свойства метформина не ограничиваются его способностью снижать уровень глюкозы в крови и по-

вышать толерантность организма к ней. Поскольку метформин препятствует процессу гликирования, он тормозит не только развитие сахарного диабета, но и его осложнений^{193,194,195}.

В ряде исследований на животных было показано, что метформин снижал уровень липопротеинов низкой плотности и холестерина в крови, что характеризует его потенциал в профилактике атеросклероза¹⁹⁶. Однако наиболее ценным открытием была способность метформина снижать частоту развития новообразований^{197,198}. Продление максимальной продолжительности жизни животных на фоне приема метформина и других бигуанидов достигает примерно 30%.

Поскольку метформин применяется у людей уже более 50 лет, накоплен значительный объем сведений о его влиянии на здоровье людей.

В лечении диабета он настолько эффективен, что его применение приводило к статистически значимому увеличению продолжительности жизни пациентов с диабетом 2 типа по сравнению с соответствующими по возрасту людьми без диабета¹⁹⁹. В исследованиях влияния метформина на смертность было показано, что помимо снижения смертности от причин, связанных с диабетом, на 42%, метформин снижает смертность от всех причин на 36%, а смертность от инфаркта миокарда на 39%²⁰⁰. Кроме того, мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний, в которых метформин сравнивался с плацебо/отсутствием лечения, показал, что метформин значительно снижал риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний²⁰¹. Есть многочисленные данные, показывающие, что метформин снижает риск возникновения рака у людей^{202,203,204,205,206}. Применение метформина способствовало замедлению прогрессирования неалкогольной жировой дистрофии печени – широко распространенной патологии в старших возрастах, взаимосвязанной со старением и являющейся одним из его маркёров; отмечено снижение массы тела на фоне приема метформина²⁰⁷. Исследуется возможность применения метформина в качестве средства для снижения частоты отторжений при трансплантации сердца²⁰⁸.

В 2015 году в США группа ученых под руководством директора Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна Нира Барзилая обратилась в Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, организация, регулирующая проведение клинических испытаний и регистрацию новых лекарственных средств и терапий) с предложением о тестировании метформина у здоровых добровольцев с целью определить его способность продлевать жизнь у людей, не страдающих диабетом. Проект получил название TAME («Taming Aging with Metformin» – «Приручить старение с помощью метформина»). Если Управление одобрит его проведение, в течение 5 лет ученые будут наблюдать за здоровьем участников эксперимента. Кроме того, в начале 2015 года в Университете Индонезии был начат набор участников для исследования профилактики старческой хрупкости (frailty) с помощью метформина у людей, не страдающих диабетом.

Научное сообщество надеется, что в совокупности эти и другие исследования позволят получить подтверждение геропротекторных свойств и безопасности метформина у людей, не болеющих диабетом, и заложат основу для его внедрения в клиническую практику в качестве средства для профилактики старения.

Метформин зарегистрирован в России как лекарственное средство и используется для лечения сахарного диабета 2 типа. Рекомендованные для лечения способ применения и дозы в лечении сахарного диабета 2 типа заключаются в приеме таблеток метформина внутрь в дозе от 500 мг до 850 мг, 2-3 раза в сутки. Максимальной безопасной суточной дозой является 3000 мг, разделенные на 3 приема. У препарата имеются побочные действия и противопоказания. В связи с этим, прежде чем принимать препарат в качестве геропротектора, необходимо проконсультироваться с врачом.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота)

Салицин – компонент, ответственный за мощное жаропонижающее действие отвара ивовой коры – был открыт еще в конце XVIII века. Ацетилсалициловая кислота была впервые синтезирована в середине XIX века французским ученым Шарлем Жераром, а пригодную для медицинского применения форму создал в лабораториях компании Bayer Феликс Хоффман в 1897 году. С этого момента недорогое, эффективное и относительно безопасное жаропонижающее и начало свое шествие по миру.

Исследования потенциала аспирина не прекращались, и вслед за открытием жаропонижающих свойств была обнаружена его способность утолять боль и снижать воспаление. За открытие противовоспалительного действия аспирина, основанного на подавлении синтеза простагландинов и тромбоксанов, в 1982 году британский фармаколог Джон Вейн, а также двое его коллег получили Нобелевскую премию.

Известно, что аспирин продлевает жизнь животных разных видов^{209,210}.

В настоящее время в мировой клинической медицине аспирин является неотъемлемой частью терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, ишемической болезни сердца, у которых имеется повышенный риск развития осложнений этих заболеваний, таких как инфаркт миокарда и аритмия²¹¹. Установлено, что прием малых доз аспирина снижает частоту осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от этих заболеваний. В профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них отмечены такие механизмы действия аспирина как его способность ингибировать активацию тромбоцитов через подавление синтеза тромбоксана A_2 ^{212,213,214}, препятствовать возникновению атеросклеротического тромбоза артерий^{215,216,217}.



Однако до сих пор нет надежного подтверждения профилактической роли аспирина в снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых людей²¹⁸.

В 2011 году было опубликовано исследование²¹⁹, в котором оценивалась способность аспирина предотвращать одну из наследственных форм колоректального рака (так называемый синдром Линча). Было выявлено, что аспирин при его профилактическом приеме в дозе 600 мг в сутки значительно снижает риск развития этого рака. Согласно результатам проведенного обзора, это исследование в настоящее время является единственным завершенным клиническим испытанием, спланированным специально для изучения способности аспирина предотвращать рак.

Недавно проведенный мета-анализ, в который были включены 8 рандомизированных контролируемых испытаний, показал, что прием аспирина снижал смертность от рака в долгосрочной перспективе²²⁰, причем этот эффект наблюдался уже через 5 лет от начала приема аспирина, независимо от принимаемой дозы, проявлялся при различных его локализациях и разновидностях и усиливался с увеличением времени постоянного приема аспирина (до 20 лет после постановки диагноза «рак» и начала приема аспирина). Включенные в этот мета-анализ клинические испытания первоначально были спланированы для изучения способности аспирина предотвращать сердечно-сосудистые заболевания в дозировках от 75 мг до 500 мг в сутки. Интерес к химиопрофилактике рака с применением аспирина уже давно существует^{221,222,223}, но до публикации данного мета-анализа обсуждалась роль аспирина только в профилактике раков воспалительного генеза, таких как гастроинтестинальные (желудочно-кишечные) раки^{224,225,226}. Таким образом, этот мета-анализ впервые показал эффективность приема аспирина в профилактике других наиболее распространенных видов рака.

Другой мета-анализ рандомизированных клинических испытаний²²⁷, изучавших в основном кардиопротективную роль аспирина, показал, что аспирин в малых дозах (от 75 мг до 325 мг)²²⁸ был эффективен в снижении смертности от различных разновидностей рака. Этот эффект начинал проявляться после 4 лет постоянного приема аспирина и существенно не менялся в зависимости от дозы (в интервале вышеуказанных низких доз). Прием аспирина также снижал смертность и от других не онкологических заболеваний.

Опубликован также мета-анализ, который не продемонстрировал статистически значимый противораковый эффект аспирина²²⁹. Такие различия результатов – от наличия до отсутствия противоракового эффекта аспирина – могут быть связаны с недостаточным учетом разнообразных вмешивающихся факторов, которые могли повлиять на результаты анализа, таких как пол, возраст, социо-экономический статус, дизайн исследования, локализация рака, источник выборки, географический регион, частота приёма аспирина и приверженность к постоянному длительному приему аспирина.

В настоящее время наиболее изучен механизм противоракового действия аспирина в отношении раков воспалительного генеза, таких как желудочно-кишечные раки, а также рака простаты, в клетках которого наблюдается повышенная экспрессия фермента циклооксигеназы (COX-2). Считается, что ингибирование этого фермента, который ответственен за синтез простагландинов (специфических медиаторов воспаления), и участвует в таких процессах как пролиферация, апоптоз клеток и ангиогенез²³⁰, что обуславливает противораковый химиотерапевтический эффект аспирина.

Другими антикарциногенными механизмами аспирина, которые сейчас активно изучаются, являются стимулирование им апоптоза опухолевых клеток через активацию генов, подавляющих развитие опухоли, влияние аспирина на инсулин-зависимый путь карциногенеза и ингибирование фактора транскрипции, регулирующего экспрессию генов иммунного ответа и клеточного цикла^{231,232,233}.

Так как доказано, что прием аспирина увеличивает риск кровотечений, включая кровотечения из сосудов головного мозга, постоянный приём аспирина может быть начат только после консультации с врачом. Специалист должен исключить повышенные риски развития кровотечений на фоне постоянного приема аспирина²³⁴.

Согласно проведенным исследованиям, аспирин в профилактических целях может приниматься в низких дозах, а именно от 75 мг до 325 мг в сутки. Наиболее безопасными в отношении риска развития кровотечений признаны суточные дозы аспирина в интервале от 75 мг до 150 мг в сутки²³⁵.

У лекарственных препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, имеются противопоказания и побочные действия, в том числе серьезные. В связи с этим, прежде чем принимать ацетилсалициловую кислоту в качестве геропротектора, необходимо проконсультироваться с врачом.

Пептиды, модулирующие функцию эпифиза (эпиталамин, эпиталон)

Эпифиз или шишковидное тело - небольшой орган, расположенный в головном мозге и выполняющий эндокринную функцию. Функции эпифиза многогранны. Он регулирует выработку гормона роста и управляет процессами роста и развития организма, включая половое созревание. Активность эпифиза проявляется в подавлении роста опухолей, что связано с его влиянием на иммунную систему.

В эпифизе вырабатываются гормоны мелатонин, серотонин и адреногломерулотропин. Установлено, что эпифиз также производит ряд специфических веществ – пептидов, обладающих биологической активностью^{236,237}. Эпифизарные пептиды участвуют в регулировании циркадных ритмов сна и бодрствования, в целом регулируют метаболизм эпифиза, увеличивают чувствительность гипоталамуса к гормонам, нормализуют функции гипофиза, регулируют уровень гонадотропных гормонов и мелатонина, увеличивают резистентность организма человека к эмоциональному стрессу.

Биологически активные эпифизарные пептиды, добываемые из эпифизов крупного рогатого скота, используются для производства препарата эпиталамин. Искусственно синтезированный тетрапептид эпифиза Ala-Glu-Asp-Gly получил название эпиталон.

В исследованиях на животных было показано, что эпиталамин увеличивал продолжительность жизни мышей, крыс и фруктовых мух, и подавлял развитие спонтанных опухолей, индуцированных химическим или радиационным воздействием (важно отметить, что при этом увеличивался период жизни без опухолей), а также опухолей, пересаженных в ходе трансплантации у мышей и крыс^{238,239,240,241}. У крыс и обезьян эпиталамин увеличивал в эпифизе ночной синтез и секрецию мелатонина^{242,243,244}. У кроликов под действием эпиталамина повышалась толерантность к глюкозе, и снижались уровни инсулина и триглицеридов в сыворотке крови. В ряде экспериментов на мышцах показана способность эпиталамина стимулировать клеточный иммунитет у взрослых и старых животных.

Довольно многообещающе выглядят данные по способности эпиталамина замедлять старение репродуктивной системы и восстанавливать репродуктивную функцию. В экспериментах

на крысах введение эпиталамина продлевало репродуктивный период животных по сравнению с контрольной группой, а у самок крыс, с возрастом потерявших фертильность, применение препарата в 25% случаев привело к восстановлению способности забеременеть и родить здоровое потомство.

У мух-дрозофил эпиталон продлял жизнь и подавлял перекисное окисление липидов²⁴⁵. У мышей эпиталон подавлял процессы свободнорадикального повреждения и спонтанное развитие опухолей^{246,247}. В экспериментах на мышах эпиталон также снижал частоту возникновения хромосомных aberrаций в клетках костного мозга, увеличивал продолжительность жизни на 12,3% и в 6 раз снижал заболеваемость лейкемией²⁴⁸. Применение эпиталона у животных продемонстрировало, что этот препарат не имел нежелательных побочных эффектов на развитие организма, репродуктивную функцию и не повышал частоту спонтанного развития опухолей²⁴⁹.

Имеются данные о том, что эпиталон способен активировать фермент теломеразу, что приводит к увеличению длины теломер^{250,251}. Пока что эти данные получены *in vitro* в культурах клеток.

Также имеются данные о клиническом применении эпиталамина у людей, по результатам которого были сделаны выводы о его потенциальной эффективности в терапии нарушений функции яичников и в терапии рака²⁵². Однако данные исследования проводились на небольших группах людей, и требуются высококачественные клинические испытания для подтверждения данных результатов, а также выявления оптимальных доз и режима применения препарата.

По всей видимости, геропротекторный эффект эпиталамина и эпиталона объясняется их способностью стимулировать защиту организма против окислительного стресса (в том числе за счет стимуляции выработки мелатонина, являющегося естественным антиоксидантом), повышать чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к гормонам, а также повышать активность теломеразы.

Эпиталамин и эпиталон производятся в данный момент только для экспериментальных целей и не являются зарегистрированными лекарственными препаратами. Для обоснования использования пептидов эпифиза как геропротекторов у людей необходимо проведение полного цикла высококачественных доклинических и клинических исследований несколькими независимыми научными группами.



Мелатонин

Мелатонин – это нейропептид, который у людей синтезируется преимущественно мозговой железой эпифизом, и участвует в регуляции биоритмов организма. Он поддерживает цикл сна-бодрствования, изменение двигательной активности и температуры тела, оказывает влияние на сезонные циклы активности, а также на репродукцию.

Этот гормон присутствует у всех известных животных, начиная с одноклеточных, а его продукция подчиняется строго определенному ритму. У крупных млекопитающих этот ритм задает эпифиз или шишковидная железа, которая регулирует производство мелатонина. Свет угнетает продукцию мелатонина, а темнота, наоборот, стимулирует, поэтому максимальный его уровень в эпифизе и крови наблюдается в ночные часы, а минимальный – в утренние и дневные. Кроме эпифиза, мелатонин синтезируется во многих органах и тканях, таких как кишечник, печень и почки, тимус, эндометрий и яичники, а также в лейкоцитах, тромбоцитах и в эндотелии. Вопрос о том, зависит ли этот путь синтеза мелатонина от воздействия света, пока не решен. В организме взрослого человека в день может синтезироваться около 30 мг мелатонина.

Очевидно, что способность вырабатывать мелатонин возникла как приспособление живых организмов к смене дня и ночи, а также к необходимости чередования периодов нагрузки и отдыха.

Однако способность людей менять среду своего обитания за счет разнообразных технических приспособлений, а также потребность бодрствовать в темное время суток ради выполнения какой-либо работы драматически влияют на график воздействия света, и, как следствие, на продукцию мелатонина и каскад реакций, вызываемых его колебаниями в крови.

Согласно имеющимся данным, у людей, занятых на работе сменного типа или имеющих привычку спать ночью при свете, повышается заболеваемость некоторыми видами рака²⁵³, в особенности раком молочной железы^{254,255,256}. Заболеваемость раком также повышена в регионах с повышенным световым загрязнением – в городах с интенсивным ночным освещением²⁵⁷. В связи с этим, стоит рассматривать использование плотных светонепроницаемых штор, создающих в спальне глубокую темноту, как простой и эффективный способ продления здорового периода жизни, возможно способный снизить риски развития рака нескольких типов.

Закономерно, что пониженная заболеваемость раком наблюдается у первично слепых женщин по сравнению со зрячими, как показывают исследования, проведенные в Швеции и Финляндии. Это объясняется, по всей видимости, тем, что эпифиз получает информацию о световом воздействии через зрительное восприятие.

По результатам мета-анализа 23 исследований ассоциации между длительностью сна и смертностью было выявлено, что наиболее низкая смертность встречается у людей, которые спят ночью в течение 7-8 часов. Более короткий и более длительный сон были связаны с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и рака²⁵⁸.

Мелатонин регулирует циркадные ритмы сна и бодрствования организма, в том числе и через специфические гены, являющиеся «биологическими часами». Считается, что нарушенный циркадный цикл, взаимосвязанный с нарушением суточного цикла выработки мелатонина, является причиной нейродегенеративных заболеваний, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний и рака²⁵⁹. Если не корректировать нарушенный естественный биологический

суточный цикл концентрации мелатонина в плазме крови, это может стать причиной развития диабета 2-го типа – одного из главных заболеваний-убийц в старших возрастах^{260,261}. У пожилых людей нарушение нормальной циркадной выработки мелатонина приводит к значительному ухудшению общего состояния здоровья^{262,263}, и требует медикаментозной корректировки.

Мелатонин снижает выработку инсулина поджелудочной железой²⁶⁴. Применение мелатонина также способствует снижению уровня общего холестерина и концентрации в крови атерогенных липидов низкой плотности, что в совокупности с его способностью подавлять воспаление²⁶⁵ позволяет рассматривать его как одно из потенциальных средств профилактики атеросклероза. Требуются высококачественные клинические испытания, чтобы установить эффективность мелатонина для профилактики процессов старения в целом.

Отмечена эффективность мелатонина для лечения депрессий и снижения тревожности²⁶⁶. Применение мелатонина у больных фибромиалгией приводило к снижению проявлений депрессии и болевых ощущений. Показана эффективность мелатонина для улучшения свето- и цветоразличительной способности глаз у пожилых людей. У пациентов с болезнью Альцгеймера прием мелатонина улучшал некоторые параметры сна и когнитивных функций.

Мелатонин зарегистрирован в России как лекарственное средство. Зарегистрированные показания к применению мелатонина включают десинхроноз (нарушение нормального циркадного ритма сна и бодрствования) вследствие быстрого перемещения между часовыми поясами Земли, при нарушении светового режима, в том числе у людей, занятых сменным и вахтовым трудом, при нарушении биологических ритмов у пожилых людей (возрастной десинхроноз), на фоне соматических заболеваний (артериальная гипертония); метеочувствительность; утомляемость, нарушения сна (в т.ч. у пациентов пожилого возраста), депрессивный синдром.

Рекомендованные для лечения этих состояний способ применения и дозы приведены в инструкциях к препаратам, содержащим мелатонин. Исследования показывают, что и дозы более низкие, чем указанные в инструкциях (от 0,3 мг), оказывают снотворный эффект²⁶⁷.

У препарата имеются побочные действия и противопоказания. В связи с этим, прежде чем принимать препарат в качестве геропротектора, необходимо проконсультироваться с врачом.



Раздел 5.

ДИЕТЫ И ОГРАНИЧЕНИЕ КАЛОРИЙ

Научно доказано, что питание модифицирует процессы старения через так называемые эпигенетические механизмы²⁶⁸, то есть, влияя на активность различных генов, и диета действительно может влиять на здоровье и продолжительность жизни²⁶⁹. В то же время выбор оптимальной диеты должен осуществляться в соответствии с генетическими особенностями человека, присущими его этносу, эволюционно сложившимися в месте проживания этого этноса. Несколько лет назад американские ученые изучили диеты охотников-собирателей, как современных, таких как бушмены и пигмеи, хадза, австралийские аборигены и андаманцы, так и древних, чьи останки были изучены археологами. Они обнаружили, что диета людей каменного века гораздо ближе к рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, чем диета современного американца.

Ничего удивительного, ведь согласно данным палеонтологии предки человека - гоминиды - миллионами лет питались плодами собирательства, рыболовства и охоты - фруктами, овощами, ягодами, корешками, орехами, грибами, мясом птиц и диких животных, рыбой, морепродуктами. Образ жизни наших предков был весьма подвижный – охотники-собиратели проходили до 40 километров в день. Именно такой образ жизни привел к формированию современного генофонда человека.

После изобретения земледелия примерно 12 тыс. лет назад здоровье первых групп земледельцев очевидно ухудшилось, на зубах найденных останков был обнаружен кариес, которого не было у охотников-собирателей, а сами останки этого периода принадлежат более молодым людям, что говорит о снижении средней продолжительности жизни.

Постепенно генофонд народов адаптировался к земледелию и животноводству. Причем в разных регионах сформировались разные генетические особенности, позволяющие этносам этих регионов лучше приспосабливаться к имеющимся условиям.

В результате у европейских, некоторых североафриканских и арабских народов, практиковавших молочное животноводство, а также части индийцев обнаружена мутация, позволяющая легче усваивать употребляемое в пищу молоко, в то время как, например, индейцы Чили, у которых такой мутации нет, отказываются давать его своим детям школьного возраста. Известно, что в на Кавказе (в особенности в Азербайджане) и в Центральной Азии распространена мутация, снижающая подверженность малярии, которая может приводить к острой непереносимости бобов, включая продукты сои. Охотники-эскимосы могут употреблять до 2 кг мяса в день без вреда для здоровья, в то время как у жителей Китая или Индии на такой диете быстро наступает почечнокаменная болезнь²⁷⁰.

Удачные мутации, позволяющие сохранять здоровье в имеющихся условиях, постепенно распространяются и становятся нормой. В дальнейшем, когда новые признаки приобретены и закрепились, приверженность традиционной диете означает поддержание таких условий, в которых организм может функционировать наилучшим образом, в то время как отклонения от этой диеты создают дополнительную нагрузку и могут оказывать разрушительное влияние на здоровье.

Именно на этой идее основано модное стремление к так называемой палеодиете – возвращение к рациону питания, характерному для раннего периода развития человеческой цивилизации. Однако необязательно строго придерживаться палеодиеты (т.е. есть только то, что было доступно в каменном веке, и преимущественно в сыром виде). Для большинства людей

более актуален совет есть больше овощей и фруктов, орехов, грибов, бобовых, рыбы, морепродуктов, и ограничить потребление сахаров, мучного, жирного, и мяса животных. Всемирная организация здравоохранения рекомендует потребление не менее 400 г овощей и фруктов (исключая картофель и бананы)²⁷¹. Однако это не предел, например, в Греции потребление овощей и фруктов составляет более 1 кг на человека в день.

Продукты питания с геропротекторными свойствами

Многие продукты питания имеют геропротекторные свойства, т.к. их потребление способно замедлять процессы старения и препятствовать развитию возрастных заболеваний. К ним относятся ягоды, темный шоколад, бобы (из-за высокого содержания протеина и низкого содержания жиров, высокого содержания ингибиторов протеазы и минералов), рыба, овощи, орехи, цельнозерновые продукты питания, чеснок (содержит полисульфиды, которые способствуют расслаблению сосудистой стенки и расширению сосудов), авокадо (содержит большое количество мононенасыщенных жиров, витаминов и антиоксидантов) и оливковое масло.

Употребление фруктов, овощей и свежей зелени способно снижать заболеваемость и смертность у пожилых людей в связи с высоким содержанием в них полифенолов, каротиноидов, фолиевой кислоты и витамина C²⁷².

В красном винограде и продуктах, производимых из винограда, содержится ресвератрол – вещество, относящееся к полифенолам. Доказано, что ресвератрол увеличивает продолжительность жизни животных за счет активации тех же метаболических механизмов, что и при ограничении потребляемых калорий²⁷³. В исследованиях у людей было показано, что даже при большом потреблении животного жира прием ресвератрола как пищевой добавки снижал концентрацию факторов воспаления в крови, увеличивал толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину²⁷⁴. Таким образом, потребление винограда может препятствовать развитию атеросклероза и диабета 2 типа.



Употребление орехов, как составной части сбалансированной диеты, приводит к нормализации липидного состава крови и снижает риск развития коронарных болезней сердца на 40%. Высокое содержание в орехах полиненасыщенных жирных кислот обуславливает противовоспалительный и антиоксидативный эффект от употребления орехов в пищу²⁷⁵.

Потребление кофе в умеренных количествах (до 4 чашек в день включительно) снижает риски развития сердечно-сосудистых заболеваний²⁷⁶, а также риски депрессии. Однако при потреблении более 4-5 чашек кофе в день повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Долгосрочное потребление черного чая несколько снижает кровяное давление (на 1-2 мм. ртутного столба), при этом потребление чая в целом улучшает липидный профиль²⁷⁷. Потребление зеленого чая может несколько снижать риски развития рака груди, простаты, яичников и эндометрия²⁷⁸.

В эпидемиологическом исследовании долголетия, проведенном на греческом острове Икария, Греция, умеренное потребление рыбы было взаимосвязано с низкой частотой встречаемости депрессии у пожилых людей, что было обусловлено противовоспалительным и антиоксидативным эффектом омега-3 эссенциальных жирных кислот, содержащихся в рыбе²⁷⁹. Исследование также показало, что длительное употребление в пищу рыбы приводило к улучшению функции почек у пожилых людей²⁸⁰. Увеличение потребления рыбы на каждые 100 граммов в день увеличивает на 121% вероятность сохранения нормальной функции почек с уровнем клиренса креатинина более чем 60 мл в минуту. Полагают, что содержащиеся в рыбе омега-3 жирные кислоты снижают воспаление и тем самым предотвращают развитие диабетической нефропатии, альбуминурии, гломерулосклероза, и артериальной гипертензии²⁸¹.

Геропротекторными свойствами обладает и оливковое масло. В связи с наличием в нем в высокой концентрации полиненасыщенных жирных кислот и полифенолов, его употребление в пищу взаимосвязано со снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, гипертонической болезни. Компоненты оливкового масла также улучшают функцию эндотелия сосудов, снижают оксидативный стресс, таким образом способствуя долголетию. Было определено, что оливковое масло, богатое олеуропеином, уменьшает размер инфаркта сердечной мышцы, в случаях если инфаркт миокарда произошел, кроме того, оно уменьшает оксидативное повреждение сердечной мышцы после восстановления кровообращения в ней после перенесенного инфаркта миокарда.



В то же время потребление красного мяса может иметь негативное влияние на процессы старения и увеличивать риск развития рака²⁸². Одной из распространенных проблем среди пожилых является гиперурикемия – повышенное содержание мочевой кислоты в крови. Гиперурикемия взаимосвязана с развитием артритов, а также является маркером оксидативного стресса и повышенного риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень мочевой кислоты зависит от количества потребляемого мяса животных. Переход на диету с низким употреблением мяса животных или полным отказом от его употребления в пищу, высоким содержанием витаминов Е и С, каротиноидов и полифенолов приводит к снижению концентрации мочевой кислоты в крови человека, причем этот эффект наиболее выражен у пожилых мужчин²⁸³.

Большой интерес вызывают исследования особенностей образа жизни и питания населения в так называемых кластерах долголетия. Наиболее изученными регионами, в которых существенно увеличена доля людей, перешагнувших 90- и 100-летний рубеж жизни, являются остров Окинава (Япония), остров Сардиния (Италия), город Лома Линда (Калифорния), остров Икария (Греция) и полуостров Никоя (Коста Рика)²⁸⁴. У обитателей этих мест обнаружены специфические особенности образа жизни: высокая ежедневная физическая активность (например, ходьба пешком, работа в саду), насыщенность распорядка дня периодами отдыха и полуденной сиесты (в том числе полуденного сна), высокая доля разнообразной растительной пищи среди всего количества потребляемых продуктов питания, низкая доля потребления мясных продуктов. Такой образ жизни и питания особенно характерен для средиземноморской диеты²⁸⁵.

Средиземноморская диета²⁸⁶, которая была описана еще в 1960-х годах при исследовании особенностей питания жителей северного побережья Средиземного моря, является наиболее изученной к настоящему времени. Классическая Средиземноморская диета характеризуется употреблением в пищу большого количества фруктов, овощей, бобовых, орехов, цельнозерновых продуктов, употреблением в небольшом количестве рыбы, молочных продуктов и вина, и в малом количестве – мясных продуктов, в частности, красного мяса. Главным источником жиров в этой диете является оливковое масло.

Масштабное исследование в Испании, включившее 40 622 участника, показало, что приверженность средиземноморской диете снижала смертность от всех причин на 21%, от сердечно-сосудистых заболеваний на 34%²⁸⁷. В другом исследовании также было показано, что средиземноморская диета увеличивает продолжительность жизни и снижает смертность от всех причин у пожилых людей примерно вдвое²⁸⁸.

В ряде других исследований высокая приверженность к средиземноморскому типу питания взаимосвязана с низкой смертностью, сниженным риском развития хронических заболеваний, включая рак, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания, низкой подверженностью депрессии и нейродегенеративным заболеваниям²⁸⁹.

В недавно проведенном мета-анализе 22-х исследований, посвященных оценке влияния средиземноморской диеты на здоровье, было установлено, что у людей, придерживавшихся такой диеты, был значительно снижен риск инсультов и когнитивных расстройств. Снижение риска развития депрессии и когнитивных расстройств наблюдалось даже у тех, кто умеренно придерживался средиземноморской диеты.

Недавно было обнаружено, что средиземноморская диета влияет на длину теломера, и этот эффект является независимым от других биологических факторов и факторов окружающей среды, которые тоже влияют на теломеры. У людей на средиземноморской диете наблюдалась повышенная активность фермента теломеразы, что было взаимосвязано со сниженным риском развития гипертонии, инфаркта миокарда, деменции, сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности²⁹⁰.

Ограничение калорий

Угроза голода является неотъемлемой частью жизни животных в дикой природе, и до самого недавнего времени недоедание и голод были постоянными спутниками человека. Только с модернизацией, развитием сельскохозяйственных технологий удалось избавиться от голодных лет. В России последний голод случился в 1946-1947 гг.

Не исключено, что у человека, как и у многих других видов, эволюционно выработались механизмы адаптации к голоду, позволяющие получить от него некоторую пользу.

Исследования на грызунах, проводимые уже более ста лет, выявили линейную зависимость между степенью сокращения потребляемых калорий и увеличением продолжительности жизни. Похожие результаты были получены у целого ряда других организмов, таких как нематоды, плодовые мушки, рыбы и собаки²⁹¹. Самое большое сокращение калорий в эксперименте, а именно на 65% от прежней величины потребляемых калорий, привело к наибольшему увеличению продолжительности жизни у грызунов, и кроме того – к увеличению продолжительности здоровой жизни, т.е. жизни без заболеваний. Сокращение числа потребляемых калорий снижало риск развития рака, включая как риск его появления, так и риск опухолевой прогрессии, когда рак уже развился. Этот эффект уже достоверно установлен для многочисленных форм рака, включая рак молочной железы, печени, кожи, рак толстого кишечника и лимфоидной ткани²⁹².

Однако в некоторых экспериментах, на отдельных видах, или даже на представителях одного вида, принадлежащих к разным полам, результаты все-таки отличались. Так, было определено, что сокращение числа потребляемых калорий никак не влияет на продолжительность жизни макаки-резус²⁹³, диких мышей²⁹⁴, у подвида нематоды *C. remanei*²⁹⁵, у некоторых штаммов дрожжей²⁹⁶. Более того, сокращение калорий укорачивало продолжительность жизни домашней мухи²⁹⁷ и самцов бабочек²⁹⁸. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что для каждого конкретного вида и даже для представителей разных полов одного вида уровень сокращения потребляемых калорий, который может оказать положительное влияние, должен рассчитываться индивидуально.

На обезьянах было проведено два крупных исследования влияния низкокалорийной диеты на здоровье. Одно из них показало 44% снижение смертности среди макак-резус при снижении калорийности питания на 30% в сравнении с контрольной группой²⁹⁹. Другое исследование обезьян того же вида не обнаружило более низкой смертности при ограничении калорий, но обнаружило, что возраст-зависимые заболевания на такой диете у обезьян наступали позже³⁰⁰.

Исследования по ограничению калорий у людей продемонстрировали положительные результаты. В одном небольшом рандомизированном клиническом испытании режим питания, который включал в себя дни с низким потреблением калорий – так называемые молочные и фруктовые разгрузочные дни – приводил к увеличению продолжительности жизни у резидентов дома престарелых³⁰¹. В другом исследовании под названием «Биосфера» также наблюдались краткосрочные положительные эффекты на продолжительность жизни у лиц, ограничивших потребление калорий³⁰². Также было установлено, что люди, которые добровольно ограничивают количество потребляемой пищи, и, соответственно, калорий, живут дольше, чем те, которые этого не делают³⁰³. Одним из механизмов положительного эффекта ограничения калорий является увеличение чувствительности организма к инсулину, что препятствует развитию ряда ассоциированных с возрастом заболеваний и старения.

Так как вышеописанные исследования, проведенные на людях, не являлись клиническими испытаниями ограничения калорий, результаты которых были бы высоко доказательными, то было спланировано и в настоящее время проводится высококачественное клиническое испытание CALERIE, изучающее эффект ограничения калорий у людей на старение и продолжительность жизни³⁰⁴. Ожидается, что результаты этого исследования с высокой степенью доказательности продемонстрируют эффективность ограничения калорий у людей³⁰⁵.

Следует подчеркнуть, что ограничение калорий у людей должно применяться с осторожностью, так как оно может быть опасным для лиц с хроническими заболеваниями, для лиц с дефицитом иммунитета, может приводить к снижению качества жизни и ухудшению настроения, негативно повлиять и на продолжительность жизни. В любом случае ограничение калорий рекомендуется применять только после консультации с врачом, когда исключено наличие хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, депрессия и другие психические нарушения и т.п. Также не рекомендуется ограничивать число потребляемых калорий на величину более 40% от исходного уровня.

Эпигенетический эффект диет

Несмотря на то, что ограничение потребления калорий положительно влияет на здоровье и уменьшает риск смерти, необходимо приложить существенные усилия и волю, чтобы сознательно ограничить калории, что может быть сложным для многих людей. В связи с этим были изучены альтернативные способы достижения такой же пользы, как от ограничения калорий, позволяющие активировать те же метаболические механизмы, как и ограничение калорий, но без ограничения потребления пищи. Так, например, было показано, что комбинация здоровой диеты и регулярных физических упражнений приводит к такому же и даже большему положительному результату в профилактике заболеваний, снижении заболеваемости и смертности, что и ограничение калорий³⁰⁶.

Другой способ уйти от ограничения калорий заключается в улучшении качества питания (в противовес снижению количества потребляемой пищи), например за счет сокращения потребления белков. Снижение в рационе количества потребляемого метионина, который является составным компонентом белковой пищи, снижает оксидативное повреждение митохондриальной ДНК, уменьшает перекисное окисление липидов и формирование факторов воспаления, что препятствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний³⁰⁷.

Заменой постоянного ограничения калорий может быть и голодание в определенные дни недели. Доказано, что оно положительно влияет на здоровье за счёт увеличения чувствительности тканей к инсулину и уменьшения в крови концентрации факторов воспаления³⁰⁸.



Раздел 6.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

В течение большей части своей истории человек занимался охотой и собирательством, что требовало интенсивной физической активности, переходов до 40 километров в день. Показательна двигательная активность племени хадза, проживающего на равнинах Рифтовой долины в Восточной Африке, где, согласно представлениям современной науки эволюционно сформировались сначала приматы, а затем и человек современного вида *Homo Sapiens*. Женщины хадза в спокойный период без смены стоянки проходят около 6 километров в день, а мужчины - 11. И это не предел, охотники за бизонами Северной Америки, по наблюдениям этнографов, во время смены стоянки проходили до 38 километров в день³⁰⁹.

Образ жизни современного человека существенно отличается. Нам уже не требуется ради добычи пропитания ходить и бегать по много часов, носить тяжести, плавать. Физическая нагрузка для людей развитых стран стала делом личного выбора, который реализуется, как правило, в спортзале. В среднем охотники-собиратели тратили 1240 ккал в день на физическую активность, в то время как современный человек 555 ккал в день³¹⁰. Поскольку лишь меньшинство населения занимается спортом в достаточной степени, а аппетит мы унаследовали от наших предков, то это создает предпосылки для эпидемий ожирения и диабета 2 типа в промышленно развитых странах, включая Россию.

Снижение двигательной активности человека привело к росту рисков развития остеопороза, т.е. снижения плотности костей с возрастом. Так, сравнительное исследование крепости костной ткани приматов, древних охотников-собирателей, древних оседлых земледельцев и современного человека показало значительно большую прочность костей тазобедренного сустава с возрастом у приматов и охотников-собирателей, чем у древних земледельцев и современного человека³¹¹.

В настоящий момент накоплен существенный объем научных знаний, который показывает: физическая активность – необходимое условие сохранения здоровья в старших возрастах.

Под физической активностью понимается любая ситуация, в которой задействована работа скелетных мышц, независимо от цели этой работы, что сопровождается расходом энергии в большем количестве, чем в состоянии покоя³¹². Физическая активность включает как обычную двигательную активность в течение дня, во время активного отдыха, так и занятия спортом и фитнесом. Термин «физические упражнения», в свою очередь, относится к физической активности, которая заранее спланирована, структурирована и осуществляется на регулярной основе с целью поддержания или развития физических характеристик человека и улучшения его здоровья.



Влияние физических упражнений на ожидаемую продолжительность жизни и на смертность

В научной литературе каждый год появляется все больше данных о пользе физических упражнений и повышенной физической активности для достижения долголетия. В одном из недавно проведенных мета-анализов было показано, что регулярная физическая активность взаимосвязана с 30% снижением риска смертности от всех причин, и со снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц как без сердечно-сосудистых заболеваний³¹³, так и с наличием таковых^{314,315}. Такое снижение риска приводит к увеличению продолжительности жизни на 1-2 года среди лиц, занимающихся адекватными физическими упражнениями в сравнении с теми, кто не занимается физическими упражнениями, имеет сниженную физическую активность или практически полное отсутствие таковой^{316,317}. Мета-анализ также продемонстрировал положительную дозозависимую взаимосвязь между физической активностью и долголетием^{318,319}. Увеличенный объем физических тренировок, а именно продолжительность занятий физическими упражнениями, умноженная на их интенсивность, взаимосвязаны с более выраженным эффектом снижения риска смерти. Было выявлено, что более интенсивные физические упражнения полезнее таких же, но менее интенсивных³²⁰. Наиболее яркие примеры положительного влияния интенсивных физических упражнений включают в себя данные, полученные у профессиональных атлетов, участвующих в спортивных соревнованиях. Так, например, среди 2675 финских атлетов, вовлеченных в виды спорта, требующих высокой выносливости, которые приняли участие в Олимпийских играх в промежутке между 1920 и 1965 годами, продолжительность жизни была на 5,5 лет больше (75 лет vs. 69,9 лет), чем в когорте людей того же пола и возраста, которые вели сидячий образ жизни³²¹. Схожие результаты были получены среди лыжников-спринтеров и среди велосипедистов-спринтеров³²², которые участвовали в велогонке Tour de France – у последних средняя продолжительность жизни увеличилась на 8 лет в сравнении с продолжительностью жизни людей соответствующих возрастных групп в среднем в популяции³²³.

В связи с появлением доступных портативных устройств личного пользования, которые способны измерять число пройденных в сутки шагов, стало возможным оценить влияние ходьбы и ежедневной физической активности на здоровье больших когорт людей. Так, в одном японском исследовании пожилых людей была показана значимая положительная взаимосвязь между числом сделанных за год шагов и общим состоянием здоровья³²⁴. Пороговое значение числа сделанных в сутки шагов, после которого наблюдалось улучшение физического здоровья, составило 8000 шагов в сутки и больше. Психическое здоровье улучшалось после 4000 и более пройденных в сутки шагов³²⁵.

Аэробное дыхание, измеряемое в виде общего максимального потребления кислорода организмом человека (VO_{2max}), является одним из наиболее сильных прогностических факторов общей смертности (т.е. смертности от всех причин смерти), развития сердечно-сосудистых заболеваний, общего состояния здоровья и функциональных возможностей организма пожилых людей³²⁶. Значение 15-18 мл/кг/мин является минимальным пороговым значением, необходимым для поддержания нормального ежедневного функционирования организма³²⁷. VO_{2max} снижается в среднем на 5-10% каждые десять лет, и регулярные занятия физическими упражнениями способны остановить этот процесс³²⁸. У пожилых людей с изначально сниженным VO_{2max} после физических тренировок наблюдается наибольший прирост VO_{2max} , что позволяет говорить о том,

что именно пожилые люди извлекают для себя максимальную пользу от физических упражнений в сравнении с другими возрастными группами³²⁹. Однако есть данные, свидетельствующие также и о том, что начало регулярных физических упражнений в более раннем возрасте является основой более крепкого здоровья в пожилом возрасте³³⁰.

Влияние физической активности на отдельные ассоциированные с возрастом риски

Защита сердечно-сосудистой системы

Положительное влияние физической активности и упражнений на снижение смертности обусловлено многочисленными кардиопротективными механизмами, включая улучшенную функцию эндотелия сосудов, уменьшение системного воспаления и улучшение контроля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний^{331,332}. Улучшение функции эндотелия приводит к снижению количества атеросклеротических бляшек, что снижает риск тромбозов и ишемии, риск развития аритмий и внезапной сердечной смерти. Антитромботический эффект физической активности еще недостаточно изучен и требует дальнейшего исследования. В недавно проведенном систематическом обзоре было показано, что физическая активность снижает риски сердечной недостаточности³³³.

Профилактика диабета 2 типа

Сахарный диабет 2 типа – это метаболическое заболевание, проявляющееся в хроническом повышении уровня глюкозы в крови. Факторами риска развития диабета 2 типа являются как генетическая предрасположенность, так и факторы образа жизни, такие как нездоровая диета, избыточная масса тела, нарушения сна, малоподвижный образ жизни. К диабету 2 типа также предрасполагают возрастные изменения метаболизма.

В настоящий момент можно с уверенностью утверждать, что достаточный уровень физической активности (не менее 150 минут аэробной нагрузки в неделю) способен снижать риски развития диабета 2 типа, откладывать его развитие, а также облегчать течение болезни у больных диабетом^{334,335,336,337,338,339}. В недавно вышедшем мета-обзоре отмечается, что физическая активность оказывает нормализующее действие на широкий спектр маркеров здоровья (уровень глюкозы, уровень инсулина натощак, липидный профиль, уровень кровяного давления и другие), при этом люди с диабетом 2 типа, с гипертензией и дислипидемией получали больше пользы от регулярной физической активности³⁴⁰.

Противодействие саркопении

Саркопения – это дегенеративное уменьшение массы скелетных мышц их качества и силы, что связано со старением. Снижение мышечной силы, взаимосвязанное со старением, приводит к функциональному дефициту в пожилом возрасте (процесс снижения мышечной массы начинается с 20 лет, и особенно активно идет после возраста 50 лет - примерно на 0,5-1% в год)³⁴¹. Этот процесс повышает риски получения травм и таким образом негативно влияет на продолжительность жизни. Физические упражнения снижают вероятность падений и получения травм при падении³⁴².

Физические тренировки на выносливость увеличивают как мышечную массу, так и, в большей степени, мышечную силу^{343,344,345}. В одном из недавно проведенных мета-анализов было показано, что физические упражнения способны значительно увеличивать силовые характеристики организма пожилых людей³⁴⁶. Причем у пожилых людей происходит увеличение мышечной силы практически на ту же величину, что и у молодых людей, несмотря на то, что существенного увеличения объема мышечной массы у пожилых людей не происходит³⁴⁷. Увеличение мышечной силы у пожилых людей происходит за счет улучшения качества мышечной ткани, вовлечения незадействованных ранее групп мышц в работу, усиления соединительной ткани^{348,349,350}.

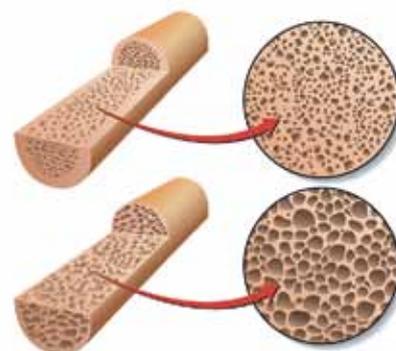
Сохранение мышечной силы позволяет пожилым людям не зависеть от других, поддерживать на высоком уровне качество жизни, что особенно важно в пожилом возрасте^{351,352}.

Сохранение массы и минеральной плотности костной ткани с возрастом

Физические упражнения через ряд физиологических механизмов приводят к снижению формирования и активности остеокластов – специфических клеток, которые участвуют в процессе резорбции костной ткани³⁵³. Кость является живой тканью и постоянно обновляется, в процессе резорбции, когда остеокласты разрушают костную ткань с тем, чтобы формировалась новый костный матрикс. По мере старения деградационные процессы резорбции начинают преобладать над восстановлением кости.

Однако влияние физических упражнений на плотность костной ткани и частоту повреждений при падении еще недостаточно изучено, в особенности в отношении влияния на риск переломов костей. Некоторые специалисты предполагают наличие U-образной зависимости между физической активностью и риском переломов, так как усиленные физические упражнения повышают риски травм, например, за счет падений³⁵⁴. Однако мета-анализ исследований показал, что физические упражнения в целом снижают риски перелома шейки бедра на 39% и голени на 28%, таким образом, положительный эффект улучшения координации движений и равновесия, увеличения плотности кости, по всей видимости, сильнее, чем риски падений в ходе упражнений.

Исследования свидетельствуют о том, что минеральная плотность кости увеличивается только если кость напрямую задействована в определенной разновидности физических упражнений. В систематическом обзоре нескольких проведенных исследований было показано, что физические упражнения уменьшают прогрессию остеопороза у женщин в постменопаузе, однако этот эффект был небольшим³⁵⁵. Наиболее эффективными упражнениями в профилактике перелома шейки бедра были упражнения на тренировку выносливости нижних конечностей высокой степени интенсивности без дополнительной нагрузки весом. Минеральная плотность костей позвоночника увеличивалась при комбинации нескольких разновидностей упражнений, входящих в стандартный комплекс занятий аэробикой без дополнительного отягощения весом. Для дальнейшего изучения влияния физических упражнений на массу и плотность кости и на риск переломов необходимо проведение дополнительных исследований, которые также учитывали бы и другие факторы, влияющие на эти параметры, такие как питание, наличие сопутствующих заболеваний и прием медицинских препаратов, влияющих на костно-мышечную систему (прием кальция и витамина D3), а также которые бы учитывали массу и плотность кости до начала регулярных занятий физическими упражнениями.



Остеопороз

Риск злокачественных новообразований

Физическая активность снижает риск развития разных видов рака. Кроме того, физическая активность снижает смертность больных раком молочной железы, кишечника³⁵⁶, а также, возможно, легкого и других видов рака, например рака простаты и мозга³⁵⁷.

Клинические испытания показали, что у женщин, больных раком груди, физическая активность способствует снижению уровня инсулина в крови и значительно улучшает активность такой разновидности лимфоцитов, как естественные киллеры, и ускоряет спонтанную пролиферацию лимфоцитов. Среди больных раком желудка занятия аэробными упражнениями также приводили к активизации естественных киллеров³⁵⁸, формирующих противораковый иммунитет. Среди мужчин, больных раком простаты, физические упражнения снижали уровень маркеров воспаления в крови.

Требуются дополнительные исследования влияния физической активности на профилактику рака различных видов, однако в целом уже имеющиеся результаты обнадеживают.

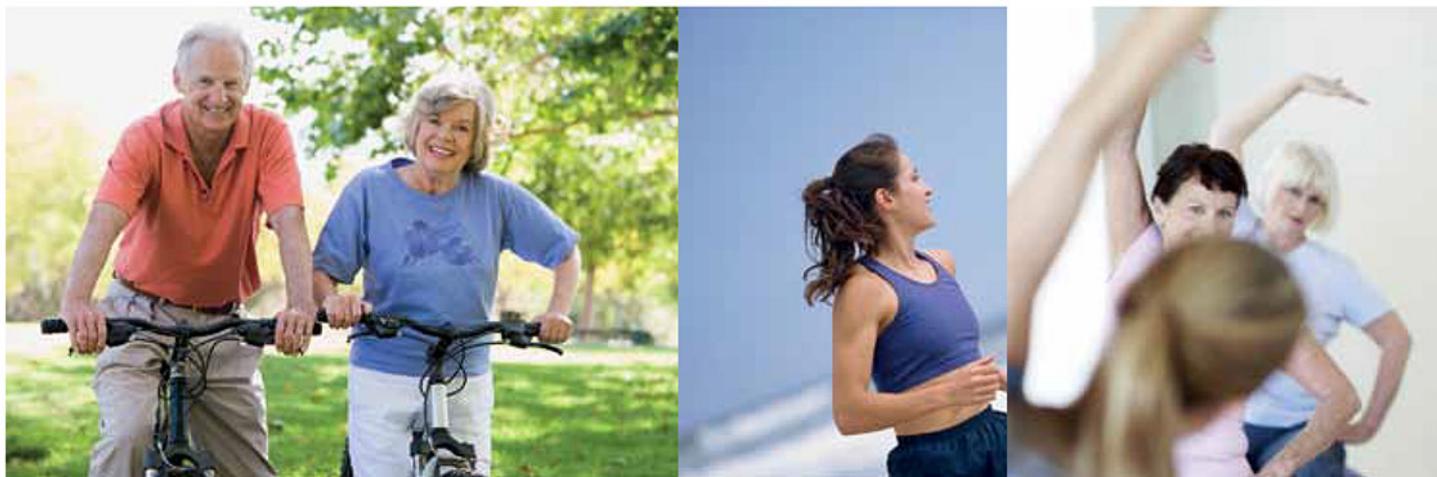
Когнитивная функция

Состояние когнитивной сферы является независимым прогностическим фактором заболеваемости и смертности в пожилом возрасте^{359,360}. Появляется все больше доказательств того, что физические упражнения улучшают когнитивные способности человека как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе^{361,362}. Согласно данным одного недавно проведенного исследования, занятие аэробными физическими упражнениями в течение всего лишь 60 минут в день 3 дня в неделю приводит к существенному улучшению когнитивных способностей человека³⁶³. Физические упражнения предотвращают или замедляют развитие связанного со старением снижения мыслительных способностей, а также улучшают сон^{364,365}.

Идущие в настоящее время исследования направлены на определение оптимального режима физических упражнений для улучшения когнитивной функции.

Новые механизмы влияния физической активности на здоровье

Длина теломер хромосом (концевых участков хромосом, выполняющих защитную функцию) взаимосвязана с ожидаемой продолжительностью жизни. С возрастом активность фермента теломеразы снижается и теломеры укорачиваются, поэтому их длина является биологическим индикатором молодости. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что физическая активность позволяет сохранить длину теломер³⁶⁶. Люди, у которых наблюдался меньший уровень физической активности во время отдыха, имели меньшую длину теломер в сравнении с теми, кто регулярно занимался физическими упражнениями. Средняя разница длины теломер у людей, занимающихся физическими упражнениями, и у людей, не занимающихся физическими упражнениями, составляет 200 нуклеотидов, что соответствует разнице в возрасте в 10 лет.



Рекомендации по двигательной активности

Аэробные упражнения, направленные на укрепление сердечно-сосудистой системы, включают ходьбу пешком и быструю ходьбу, катание на велосипеде, плавание, бег. Эти упражнения рекомендуются для здоровых людей, а также для людей с хроническими заболеваниями, которые еще не привели к ограничению двигательных возможностей человека.

Аэробными физическими упражнениями средней интенсивности необходимо заниматься как минимум 30 минут в день не менее 5 дней в неделю; или заниматься интенсивными физическими упражнениями как минимум 20 минут в день не менее 3 раз в неделю^{367,368}.

Кроме того, необходимо заниматься анаэробными или силовыми физическими упражнениями для тренировки мышечной силы с частотой не менее 2 дней в неделю, упражнениями на гибкость не менее 2 раз в неделю как минимум по 10 минут в день. Для поддержания чувства равновесия и профилактики падений также необходимы упражнения на развитие координации.

Несмотря на рекомендации заниматься физическими упражнениями не менее 30 минут в день, в одном большом качественном эпидемиологическом исследовании было показано, что даже 15 минут в день 6 раз в неделю физических упражнений существенно снижают общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от рака³⁶⁹. В связи с этим в ежедневный распорядок дня рекомендуется включать даже небольшие порции физических тренировок.

Для пожилых людей с хроническими заболеваниями, не позволяющими заниматься вышеперечисленными видами физической активности, рекомендуются специальные режимы лечебной физкультуры, назначаемые врачом, а также самостоятельные упражнения, направленные на увеличение мышечной силы, улучшение координации движений и увеличение гибкости. Такие упражнения рекомендуется проводить в виде интервальной тренировки с нагрузкой длительностью 15-30 секунд и расслаблением в течение такого же промежутка времени. Обучение специфическим разновидностям физических упражнений для пожилых людей с хроническими заболеваниями проводит врач – специалист по лечебной физкультуре (врач ЛФК).

Инновационным решением для других людей, которым сложны обычные физические упражнения, являются тренажеры в виде виброплатформ, которые позволяют увеличить мышечную силу, плотность кости и баланс при помощи статических упражнений, не требующих значительных усилий³⁷⁰.



Раздел 7.

ОТКАЗ ОТ ВРЕДНЫХ ПРИВЫЧЕК

Прекращение табакокурения

Табак сам по себе является токсичным растением. У работников сельского хозяйства, выращивающих табак, наблюдали нарушения здоровья, связанные с этим, а также с тем, что при выращивании табака часто используются вредные пестициды,

При изготовлении табачных изделий (папирос, сигарет, жевательного табака) с целью удешевления нередко используются добавки, присадки и материалы, состав которых не раскрывается производителями.

В результате табачный дым содержит около 70 канцерогенов³⁷¹ и множество других мутагенных и токсичных веществ.

С потреблением табака (активным и пассивным курением, жеванием, сосанием и нюханьем табачных изделий) связано развитие тяжелых хронических заболеваний включая злокачественные новообразования, болезни органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема, бронхит), сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт, атеросклероз, гипертония), потерю слуха, катаракту воспалительные заболевания желудка. Кроме того, потребление табака способствует бесплодию, выкидышам и импотенции.

Установлено, что табакокурение ускоряет старение кожи и организма в целом, что, как показывают исследования, может быть обусловлено вызываемым табакокурением оксидативным стрессом и укорочением теломер.

По статистике, потребление табака является ведущей причиной смерти (10% смертности взрослого населения, это 5,4 миллиона людей) и инвалидности в мире. Число людей, погибающих от заболеваний туберкулезом, ВИЧ/СПИДом и малярией меньше, чем число людей, погибающих из-за последствий табакокурения³⁷². В России, согласно данным ВОЗ, от патологий, вызванных курением, ежегодно погибает около 400 тысяч людей³⁷³. Больше половины летальных исходов (63%) приходится на заболевания системы кровообращения, т.к. табакокурение системно и часто необратимо повреждает кровеносные сосуды.

По данным российских исследований, курение сокращает продолжительность жизни на 8–12 лет^{374,375}.

Существует заблуждение, что пассивное курение – то есть, нахождение рядом с курящим человеком – здоровью не вредит, однако научные данные показывают, что это не так. Даже если ощущается лишь слабый запах табака, это означает, что в воздухе присутствуют токсичные, мутагенные и канцерогенные вещества, и при дыхании они попадают в организм некурящих людей.

Таким образом, отказ от табакокурения является важным условием сохранения здоровья на протяжении всей жизни, и в особенности в старших возрастах.

Потребление табака вызывает мощную зависимость, которая по оценкам экспертов сопоставима с героиновой³⁷⁶. В связи с этим лучше всего не пробовать его вообще и ни в коем случае

не возобновлять потребление табака (не срываться) после отказа от него.

Жители России, желающие отказаться от табака, могут обратиться за консультацией, позвонив по телефону бесплатной государственной горячей линии по отказу от табака: 8-800-200-0-200.

Следует подчеркнуть, что большинство бросивших курить сделали это самостоятельно без какой-либо поддержки или лекарственной терапии. Вероятность успеха каждой отдельной попытки бросить курить, в среднем, около 7,3%³⁷⁷.

В основе зависимости от табака - никотиновая зависимость. Различные методы заместительной никотинотерапии (жевательная резинка, пластыри и интраназальный аэрозоль) увеличивают вероятность долгосрочного отказа от табака у людей, решивших бросить курить, в 1,5-1,7 раза³⁷⁸. Препараты никотинзаместительной терапии назначаются длительно, с короткими интервалами времени в течение суток, с учетом режима выкуривания сигарет. Препараты хорошо переносятся больными и, как правило, не вызывают побочных эффектов. Сочетание разных форм никотинзаместительной терапии повышает вероятность отказа от табака.

Препарат варениклин, назначаемый по рецепту врача, взаимодействуя с никотиновыми рецепторами, блокирует действие никотина, но при этом стимулирует никотиновые рецепторы, благодаря чему человек не получает удовольствия от курения, при этом и, существенно ослабляются симптомы «отмены». Прием варениклина увеличивает в 2-3 раза вероятность стойкого успеха по сравнению с самостоятельным отказом от табака, при этом большая дозировка варениклина эффективнее³⁷⁹.

Симптомы отмены (неприятные ощущения после отказа от табака) ослабляет рецептурный антидепрессант бупропион, который в 1,5 раза увеличивает вероятность успешного отказа от табака.

Гипотензивный и седативный препарат клонидин (клофелин) также снижает остроту



симптомов отмены при отказе от табака и увеличивает вероятность успеха примерно в 2 раза. В то же время, его прием сопровождается значительными побочными эффектами, включая сухость во рту и заторможенность³⁸⁰.

Варениклин и бупропион могут влиять на психологическое состояние человека, и поэтому в случаях появления тревоги, изменений настроения необходимо искать другие формы поддержки.

Наряду с широко распространенными препаратами, в России получил известность препарат растительного происхождения цитизин, действие которого во многом аналогично действию варениклина. По некоторым оценкам, прием цитизина удваивает вероятность успешного отказа от табака³⁸¹. В то же время, исследования эффективности цитизина в отказе от курения немногочисленны, что требует дальнейшего изучения.

Довольно хорошо исследована эффективность иглоукалывания в качестве средства по отказу от курения. Этот метод повышает вероятность отказа от курения на длительный срок не более, чем на 5%, то есть, на уровне плацебо³⁸². Эффективность других методов, кроме описанных, к настоящему времени не подтверждена.

В электронных средствах доставки никотина также используется никотин, и потому производители таких «электронных сигарет» часто рекламируют их как устройства по отказу от курения. Однако надежные доказательства того, что подобные устройства могут быть использованы для профилактики или лечения табачной зависимости, отсутствуют.

Мета-обзоры пока еще не очень многочисленных исследований показывают, что электронные средства доставки никотина могут способствовать отказу от сигарет или снижению их потребления не менее, чем никотинзаместительная терапия³⁸³. В то же время, клинические испытания показали, что 29% пользователей электронных сигарет продолжали пользоваться ими в течение года, в то время как для никотиновых пластырей этот показатель составлял лишь 8%³⁸⁴. Таким образом, есть опасение, что потребление «электронных сигарет» препятствуют прекращению никотиновой зависимости.

Что касается безопасности электронных средств доставки никотина, то и здесь картина противоречивая. В паре, выпускаемом электронными сигаретами, зачастую содержатся некоторые вредные вещества, такие как нитрозамины, карбонильные соединения, однако их концентрация в десятки и сотни раз меньше, чем в дыме сигарет³⁸⁵. В то же время в результате использования производителями «электронных сигарет» некачественных материалов, в аэрозолях некоторых электронных средств доставки никотина присутствуют опасные наночастицы кремния и металлов в концентрациях более высоких, чем в табачном дыме³⁸⁶. Таким образом, лучше выбирать другие способы отказа от табака до тех пор, пока не будут установлены требования к безопасности электронных сигарет, и не будет надежно доказана их эффективность.

Анти табачное законодательство, включая запреты курения в общественных местах, повышение акцизов и цен на табачную продукцию, запрет рекламы и стимулирования потребления табака, графические предупреждения на пачках сигарет, - все это значительно повышает количество бросающих курить.

Не получено доказательств, подтверждающих опасения, что отказ от курения может быть опасен в каких-либо ситуациях. Отказ от курения не вреден, а напротив, жизненно необходим при беременности для профилактики выкидышей, недоношенности и сохранения здоровья будущего ребенка³⁸⁷. У прооперированных больных отказ от табака перед операцией снижает риски гнойных осложнений и потому рекомендуется³⁸⁸.

Следует отметить, что отказ от курения сигарет может привести к увеличению веса тела, особенно в первые три месяца после отказа от табака. Если это нежелательно, то можно подготовиться, запланировав переход на менее калорийную диету и более активный образ жизни.

В целом же, по данным Всемирной организации здравоохранения:

Люди всех возрастных групп, у которых уже развились проблемы со здоровьем, связанные с курением, все еще могут получить преимущества, если откажутся от курения.

Преимущества людей, отказавшихся от табака по сравнению с теми, кто продолжает курить:

- Если бросить курить в пределах 30 лет, ожидаемая продолжительность жизни возрастает примерно на 10 лет.
- Если бросить курить примерно в 40 лет, ожидаемая продолжительность жизни возрастает на 9 лет.
- У тех, кто отказался от табака примерно в 50 лет, ожидаемая продолжительность жизни возрастает на 6 лет.
- Прекращение курения в возрасте 60 лет повысит ожидаемую продолжительность жизни на 3 года.
- Отказ от курения после развития болезни, представляющей угрозу для жизни, например, инфаркта, снижает вероятность развития повторного инфаркта на 50%.

| Возраст отказа от табакокурения | Увеличение ожидаемой продолжительности жизни |
|--|---|
| 30 лет | 10 лет |
| 40 лет | 9 лет |
| 50 лет | 6 лет |
| 60 лет | 3 года |



Отказ от чрезмерного употребления алкоголя

Злоупотребление алкоголем несет серьезные риски для здоровья и жизни человека, при этом главную опасность представляет употребление больших доз алкоголя одновременно. Всемирная организация здравоохранения определяет злоупотребление алкоголем как потребление за одно мероприятие более 60 мл. чистого этанола (этилового спирта, безводного алкоголя) для мужчин и более 50 мл. для женщин по крайней мере раз в месяц³⁸⁹.

60 мл. этанола соответствует 150 мл. водки, 500 мл. вина, 1,3 л. пива.

50 мл. этанола соответствует 125 мл. водки, 417 мл. вина, 1,1 л. пива.

Потребляющие более 100 мл. этанола за раз (250 мл. водки, 0,83 л. вина, 2,2 л. пива) находятся в зоне очень высокого риска.

Наконец, смертельно опасная доза алкоголя - одновременный прием 400 мл. этанола, что соответствует 1 л. водки, 3,3 л. вина и 8,9 л. пива.

Очевидно, что опасные дозы намного быстрее потребляются в виде крепких напитков, а выпить смертельную дозу алкоголя, потребляя пиво или вино, невозможно. Поэтому неудивительно, что исследования показывают намного более высокие риски смертности среди потребителей крепких напитков.

Например, исследование НИИ канцерогенеза РАМН, охватившее 200 тыс. россиян в Томске, Барнауле и Бийске в течение 15 лет, показало, что потребление более трех бутылок водки в неделю увеличивало на 119% риск смерти для мужчин в возрасте 35-54 лет и на 28% для мужчин в возрасте 55-74 лет³⁹⁰. При этом потребление слабоалкогольных напитков не оказывало такого влияния на уровень смертности.

Другое исследование, охватившее более чем 10 тыс. россиян в период более 20 лет показало, что частое потребление водки укорачивает жизнь в среднем на 9-10 лет³⁹¹.

Межстрановые исследования также показывают катастрофически высокий уровень смертности в тех странах, где жители пьют преимущественно крепкие напитки, чего не наблюдается в странах, где популярны преимущественно вино или пиво, или в непьющих мусульманских странах. В результате в России смертность намного выше, чем в очень бедных, но не пьющих крепкий алкоголь странах, таких как Таджикистан, Йемен, Пакистан, Бангладеш или Гондурас. В самой России смертность мужчин наиболее низкая в небогатых, но непьющих мусульманских регионах³⁹².

Исследования данных судебно-медицинских экспертиз в ряде регионов России показали, что высокий процент умерших от сердечно-сосудистых заболеваний имеют повышенное содержание алкоголя в биологических жидкостях.

Таким образом, лучше избегать потребления алкоголя в опасных дозах (более 50-60 мл), избегать застолий с потреблением крепких напитков, и тем более в неразбавленном виде.

Ученые изучили химический состав и токсические свойства нелегального и суррогатного алкоголя, потребляемого россиянами. Большая часть образцов не содержит дополнительных токсичных примесей, и главным токсичным веществом является этиловый спирт³⁹³. Однако в 2014 г. около 4% отравлений спиртосодержащими жидкостями в России все же приходилось на метанол, изопропанол и другие спирты³⁹⁴. При этом среди потребителей сверхкрепких алкогольных

суррогатов на основе этилового спирта без других примесей наблюдается смертность в 7-8 раз выше по сравнению даже с потребителями водки, за счет очень высокой концентрации этанола (от 60% и больше)³⁹⁵. В связи с этим потреблять нелегальный и суррогатный алкоголь, особенно не предназначенный для потребления внутрь или не подразумевающий большие дозы (лекарственные настойки, антисептики, парфюмерно-косметическая продукция, технические жидкости, этиловый спирт, медицинский этиловый спирт и т.п.) крайне опасно.

Связанная с потреблением алкоголя смертность включает смертность от внешних причин, в том числе от алкогольных отравлений, убийств, самоубийств, травм, утоплений, пожаров, обморожений, падений. Чем выше концентрация алкоголя в крови, тем сложнее человеку контролировать ситуацию, не говоря о риске потери сознания при алкогольной интоксикации. Частые переохлаждения, снижение иммунитета и общее невнимание к своему здоровью приводят к тому, что смертность от пневмонии среди злоупотребляющих алкоголем намного выше среднего.

Отдельного внимания заслуживает вопрос связи потребления алкоголя и сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркты, инсульты, а также разнообразные осложнения, связанные с атеросклерозом и тромбозом.

Большое количество исследований показывают, что среди потребляющих алкоголь умеренно - до 30 мл этанола в день и без эпизодов злоупотребления, о которых говорилось выше - по сравнению с совсем не пьющими людьми несколько ниже смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, а значит, меньше и общая смертность, поскольку сердечно-сосудистые заболева-

60 мл этанола соответствует:



Зона высокого риска:



Смертельно опасная доза алкоголя:



ния - наиболее массовая причина смерти³⁹⁶. При этом по мере увеличения потребления алкоголя человеком (свыше 30 мл в день) риск его смерти, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний, возрастает в геометрической прогрессии. В настоящее время ведутся эпидемиологические исследования по определению доли алкоголь-зависимых смертей в структуре сердечно-сосудистых смертей в России.

Критики «кардиопротективного эффекта» малых доз алкоголя указывают на то, что он может быть следствием наличия в непьющих подгруппах – людей с плохим здоровьем, а также людей, бросивших пить из-за проблем с алкоголем, и некоторые исследования это подтверждают³⁹⁷. Однако этот аргумент не объясняет дозозависимого эффекта снижения риска сердечно-сосудистых катастроф среди малопьющих.

Кроме того, надежно доказать эффект любого вмешательства на здоровье можно только при помощи клинических испытаний, а не обсервационных исследований, авторы которых фиксировали пониженную смертность среди малопьющих, за которыми наблюдали годами. По этическим причинам клинических испытаний алкоголя практически не проводилось (только в рамках исследования средиземноморской диеты)³⁹⁸.

Среди малопьющих фиксируется пониженный уровень свертываемости крови, что может объяснять обнаруженный эффект. В то же время при потреблении высоких доз алкоголя с каждой новой дозой возрастает риск тромбоза³⁹⁹, а следовательно - инфарктов, геморрагических инсультов, потери зрения, печеночной недостаточности, сосудистой деменции (слабоумия) и т.д. Эти риски особенно возрастают на фоне высокого кровяного давления во время алкогольной интоксикации и похмелья.

Кроме того, надо помнить, что даже малые дозы алкоголя увеличивают риски развития рака горла, рта, пищеварительной системы, груди, прямой кишки, а также травматизма, цирроза печени, панкреатита, и наконец, развития алкогольной зависимости.

Последствия для здоровья тяжелых форм алкоголизма поистине плачевны, начиная с алкогольной кардиомиопатии (бычье сердце), и заканчивая дегградацией тканей мозга и связанным с ним слабоумием. При отказе от алкоголя эти последствия обратимы частично.

Тест CAGE на алкоголизм и злоупотребление алкоголем

- Вы думали когда-нибудь о том, чтобы уменьшить количество употребляемого алкоголя?
- Испытываете ли Вы раздражение, когда люди критиковали Вас за пьянство?
- Вы испытывали когда-нибудь чувство вины по поводу чрезмерного употребления алкоголя?
- Вы когда-нибудь употребляли алкоголь для поднятия тонуса утром или с похмелья?

Ответ «да» на два или более из этих вопросов свидетельствует о проблемах с алкоголем.

Методов лечения алкоголизма много, однако этот вопрос исследован намного слабее, чем, например, табачная зависимость. В то же время из исследований совершенно ясно, что практически любая терапевтическая поддержка человека значительно лучше, чем ее отсутствие. Людям с алкогольной зависимостью можно посоветовать попробовать различные формы лечения алкоголизма, избегая, разумеется, рискованных и слишком разорительных, поскольку нет доказанной связи между стоимостью и эффективностью лечения.

Желающим отказаться от алкоголя вследствие алкогольной зависимости могут помочь группы самоподдержки, такие как «Анонимные алкоголики» или трезвеннические ор-

ганизации, выступающие за трезвый образ жизни.

Среди психотерапевтических форм поддержки эффективны когнитивно-бихевиоральная терапия, направленная на осознание деструктивных установок на поведение, и мотивационное интервью, направленное на сопоставление целей, которые ставит себе человек, с вредом злоупотребления алкоголем.

Повышенной эффективностью обладает терапия некоторыми лекарственными препаратами с точки зрения как результативности отказа от алкоголя, так и снижения его потребления. Среди них препараты, нормализующие биохимию мозга путем снижения избыточного выброса нейротрансмиттера глутамата, такие как низкие дозировки препарата акампросат⁴⁰⁰ (25-200 мг)⁴⁰¹.

Доказана эффективность антагонистов опиоидных рецепторов таких препаратов, как налтрексон, налмефен. Эти препараты снижают вероятность срывов и потребление алкоголя, уменьшая тягу к алкоголю и удовольствие от потребления алкоголя⁴⁰².

Определенной эффективностью обладает и препарат дисульфирам, употребляемый в виде таблеток или подкожного импланта (кодирование), который вызывает неприятные ощущения при приеме алкоголя.

Перспективными, но пока что малоисследованными с точки зрения эффективности и безопасности для лечения алкоголизма являются противоэпилептические препараты топирамат и вальпроевая кислота.

Не доказана эффективность приема антидепрессантов и антипсихотиков для лечения алкоголизма⁴⁰³.

Все описанные препараты имеют серьезные побочные эффекты и противопоказания, и могут приниматься только по назначению врача.



Глава 4.

СОВЕТЫ НАЧИНАЮЩИМ ДОЛГОЖИТЕЛЯМ

Из этого методического пособия читатели узнали об основных методах продления здорового периода жизни, которые на современном уровне знаний представляются научно обоснованными. Профилактика старения включает много элементов и требует формирования довольно сложного поведения. Для большинства людей переход к активным действиям по сохранению здоровья на протяжении всей жизни может показаться излишне трудоемким и длительным. С чего начать, какие принципы положить в основу, чтобы, преодолев все преграды, добиться продления здорового периода жизни и откладывания ассоциированных с возрастом заболеваний?

К счастью, научно-технический прогресс выражается не только в появлении новых лекарственных средств, но и в выработке наилучших практик по достижению личных результатов. В 2007 году Керри Паттерсон, исследователь организационного поведения, вместе с коллегами выпустил книгу «Как влиять на других. Принципы, методы, примеры»⁴⁰⁴, в которой поделился многолетним опытом работы по формированию поведения, ведущего к позитивным изменениям. Авторы сформулировали основополагающие принципы, которыми следует руководствоваться, а также перечень необходимых условий, которых нужно достигнуть для того, чтобы желаемое изменение в поведении произошло и закрепилось.

Принципы, ведущие к переменам

1. Обнаружить поведение, которое требуется изменить

Профилактика старения в первую очередь зависит от конкретных действий, которые совершает человек. Посещение диагностических центров, консультации с генетиками и другими врачами, занятия спортом, прием лекарственных средств и БАД для профилактики процессов старения, выбор продуктов для здоровой диеты, обеспечение правильного режима сна – все это поведение. Для того, чтобы идентифицировать отправную точку, а также правильно поставить цели, нужно определить, какое именно поведение требуется изменить, и какого поведения следует добиться. Причем, нужно обнаружить не только то, что из рекомендаций по долголетию выполняется или не выполняется, но и то, какие особенности поведения к этому ведут. Если удастся обнаружить причины нежелательного поведения и устранить их, добиться желательного поведения будет намного легче.

Итак, возьмите листок бумаги, и ответьте на вопрос, каких форм сберегающего здоровья поведения вы уже придерживаетесь, каких – не придерживаетесь, и какое поведение является причиной того, что вы не используете какие-либо меры для продления здорового периода жизни?

| Методы продления жизни | Да | Нет | Если не применяете этот метод, то какое ваше поведение является причиной этого? |
|---|----|-----|---|
| Диагностика/мониторинг состояния здоровья | | | |
| Вакцинация | | | |
| Прием БАД и лекарственных средств | | | |
| Здоровый сон | | | |
| Диета | | | |
| Физическая активность | | | |
| Отказ от вредных привычек | | | |

2. Ключевые особенности поведения

Теперь, когда начальный анализ сделан, поразмыслите над тем, какие из нежелательных особенностей поведения, которые вы перечислили, действительно влияют на ситуацию, а какие, в сущности, не важны, так как только сопутствуют ей. По необходимости сократите или дополните исходный список.

| Это поведение действительно поддерживает нежелательный образ жизни | Это поведение только сопутствует нежелательному образу жизни |
|--|--|
| | |
| | |
| | |

3. Восстановительное поведение

Изменения обычно требуют довольно длительной работы над собой. И поскольку мы живем в достаточно сложном мире, нам не всегда удастся выполнять задуманное, следовать выбранным правилам поведения. Для того, чтобы повысить свои шансы на переход к берегающему здоровью образу жизни, желательно заранее выработать приемы, которые помогут вернуться к выбранной стратегии после ошибок или срывов. Например, если, начав увеличивать количество потребляемых овощей и фруктов, вы оказались на вечеринке и не смогли себе отказать в потреблении менее здоровой пищи, напишите, что следует сделать на следующий день для компенсации ошибки. Было бы неплохо также определить, как именно лучше поступать на вечеринке в следующий раз, чтобы вред от срыва был как можно меньше. Если вы забыли принять лекарства, напишите, каким образом помочь себе вспомнить о приеме на следующий день, а также, за счет каких мер можно предупредить нарушение режима лечения в будущем.

4. Обратная связь

Одно из важных правил при внедрении любого изменения – это регулярно проверять, какой результат уже достигнут. Если обнаруживается, что движение к результату слишком медленное или его вовсе нет, это служит показателем, что в качестве зоны изменений выбрано сопутствующее поведение, а не то поведение, которое является причиной нежелательной ситуации. Кроме того, отчетность позволяет обобщить наблюдения за срывами и выработать более эффективные виды восстановительного поведения. Обратная связь может представлять собой пометки о срывах в календаре. По окончании месяца можно посчитать нежелательные события и решить, что следует предпринять по этому поводу.

Шесть составляющих успеха при изменении поведения

Керри Паттерсон и его коллеги обнаружили шесть ключевых условий, позволяющих достигнуть желаемых изменений. Каждое из них должно быть выполнено, чтобы цель была достигнута полностью, и не менее четырех должны быть выполнены, чтобы начали происходить положительные сдвиги. Представим их в виде простой таблицы..

Таблица 2. Основные компоненты системы изменения поведения

| | Мотивация | Способность |
|--------------------|--|---------------------------------------|
| Личная | Сделайте нежеланное желанным | Устраните личные ограничения |
| Социальная | Усиьте поддержку со стороны | Объединяйте усилия с другими |
| Структурная | Продумайте систему отчетности и наград | Сделайте среду располагающей к победе |

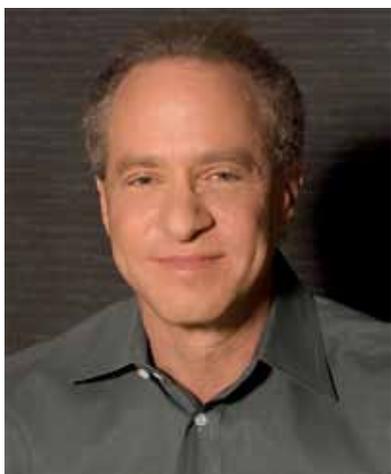
Как вы можете видеть, таблица делится на 2 крупных раздела: мотивация и способность.

Под мотивацией в данном случае подразумеваются факторы, которые либо поддерживают, либо гасят стремление человека к цели, при этом они могут быть личными (личная система убеждений, цели, желательный образ будущего), групповыми (например, моральная поддержка или положительное давление окружающих) и структурными (система вознаграждений за правильное поведение или наказания за неправильное).

Под способностью подразумевается обладание человеком и его окружением необходимыми знаниями и навыками (например, знанием о научно обоснованных методах профилактики старения), а также весь спектр инструментов или ресурсов, которые нужны для реализации выбранного поведения (диагностические тесты, поликлиника, календарь, будильник, таблетница, измеритель давления, определенные продукты питания, шторы на окнах для устранения избыточного ночного освещения, и так далее).

Рассмотрим каждый из факторов подробнее применительно к профилактике старения.

1

Личная
мотивация

Рэймонд Курцвейл

Известный футуролог и изобретатель Рэй Курцвейл, автор книги «Сингулярность близка», технический директор направления по машинному обучению компании Google, родился в 1948 году. Сейчас ему уже под 70, и по его собственным прогнозам, если он не будет ничего предпринимать, он вряд ли доживет до развития и внедрения инновационных медицинских технологий, которые могут продлить его жизнь до 200 и более лет. Поэтому в партнерстве с Терри Гроссманом он основал клинику, которая осуществляет детальный анализ его состояния здоровья. Он еженедельно сдает около 80 анализов (выбраны наименее инвазивные методы). Данные о его здоровье внимательно анализируются. По рекомендациям лечащего врача Курцвейл принимает ряд соединений, а рацион его питания состоит исключительно из продуктов, которые полезны для его здоровья. По его собственному признанию, часть продуктов заменяет собой БАДы, которые он ранее принимал – в его клинике выяснили, что в естественном виде некоторые вещества усваиваются лучше. Его диета является низкокалорийной. Благодаря такому подходу, Курцвейлу удалось предотвратить развитие сахарного диабета, который должен был начаться довольно рано – в 35 лет. На фоне приема биологически активных добавок у него потемнели волосы на голове. Его сотрудники и коллеги отмечают, что он выглядит гораздо моложе 70 лет.

По его примеру поступает и множество сторонников продления жизни по всему миру. Представители общественных организаций, поддерживающих развитие средств для замедления старения, также стремятся проводить регулярный мониторинг своего состояния здоровья, отдают предпочтение низкокалорийной диете, подобной средиземноморской, и принимают различные БАДы и лекарственные средства, направленные на отсрочку возраст-зависимых заболеваний. Средняя стоимость затрат на возраст-сдерживающий образ жизни составляет от 2 до 5 тысяч рублей в месяц (включая мониторинг и не включая занятия спортом) и определяется индивидуально.

Эти примеры свидетельствуют о том, что заниматься профилактикой старения в полном объеме – совершенно реалистичная цель как для миллиардера, так и для обычного человека (хотя, конечно, чем выше финансовое благополучие, тем более точные данные можно получать и тем более эффективным может быть управление здоровьем). Способность организовать свою жизнь так, чтобы продлевать здоровый период жизни, большей частью зависит от желания, а также от понимания «правил игры».

Тем, кто хочет усилить свою мотивацию, нужно целенаправленно прояснить для себя ожидаемую пользу от изменения поведения, его преимущества, долгосрочные выгоды, связь с личной системой ценностей, возможность получения личного удовлетворения от процесса и результата.

2

Социальная
мотивация

Приступая к изменению своего образа жизни, ответьте на вопросы:

- Какую цель вы ставите перед собой?
- В чем будет выражаться достижение этой цели, частичное и полное?
- К какому моменту времени вы планируете ее достигнуть?
- Какие позитивные изменения достижение этой цели принесет в вашу жизнь?

Определение конкретной и измеримой цели повышает вероятность наступления изменений. Опыт множества людей, описанный в книге Керри Паттерсона с соавторами, показывает, что если твердо верить в успех и придерживаться правил игры, по мере приложения усилий успех обязательно будет достигнут.

Когда вы определили, что действительно хотите вести здоровье-сберегающий образ жизни, сделайте окружающих своими сторонниками и помощниками. Но сторонниками могут стать только те, кто в достаточной степени информирован, чтобы вас поддержать. Поэтому для начала расскажите своим знакомым о сегодняшнем положении дел в геронтологии, о тех успехах, которые были достигнуты на животных, а потом о тех лекарственных веществах, эффективность которых по замедлению старения наиболее высока. Расскажите им о перспективных медицинских технологиях.

Пусть начальный скептицизм ваших знакомых вас не пугает. Все здравомыслящие люди предпочитают проверять факты, о которых слышат впервые. Совершайте погружение в тему совместно – обменяйтесь ссылками на научные статьи, приведенные в конце данной книги, изучите их, посмотрите другие книги подобного характера – например, книгу Стефана Танненбергера «Искусство стареть» (СПб, изд-во Н-Л, 2015).

Проведите «трансформационную беседу». Попросите близких оказывать необходимое позитивное давление – напоминать о ваших долгосрочных целях, об особенностях правильного поведения (например, об ограничениях диеты во время совместного похода в кафе), о негативных последствиях нарушения выбранного режима. Если они возьмут за правило высказывать одобрение всякий раз, когда вы совершаете правильный выбор, и порицание, если вы поступаете неразумно, они станут мощным агентом влияния, помогающим вам справиться с искушениями и перебороть прежние привычки.

Авторы системы по изменению поведения убеждены, что большинство ваших близких, а также те друзья, кто действительно заботится о вас, станут вашими искренними союзниками. Од-

нако некоторые люди, особенно те, кто сам страдает от вредной привычки, с которой вы боретесь, могут быть заинтересованы в сохранении статуса кво. Вместо помощи в изменении вашей жизни они могут начать с удвоенной силой искушать вас удовольствиями, имеющими негативные последствия. Такие люди – не друзья, а сообщники. Распознайте их влияние на вашу жизнь. Если вы не хотите «приняться за старое», может быть, лучше ограничить общение с ними?

3

Структурная мотивация

Структурная мотивация – это то, с помощью каких средств поддерживается стремление к изменению поведения. Типичными формами структурной мотивации являются награды, похвалы либо наказания и порицание.

Выбирая, какими способами вознаградить себя за приверженность выбранному режиму дня, схеме приема геропротекторов или объема физической нагрузки, нужно знать некоторые важные факты. В частности, то, что при поддержании желательного поведения наградой выступает в первую очередь польза для здоровья, которая таким образом достигается, даже если это польза в долгосрочной перспективе. Избыточные похвалы и поощрения могут быть вредны, так как меняют оценку деятельности, снижая ее собственную значимость по сравнению с наградой.

Следует вознаграждать себя только за правильное поведение, приводящее к результатам, а не за само поведение вне связи с результатами, или за результаты вне связи с поведением. Иначе появится искушение вести себя определенным образом лишь ради демонстрации, или стремиться получить результаты деструктивным путем.

С учетом этих нюансов, формальные или символические награды (вроде наклейки звездочек в дневник) являются достаточными формами самопоощрения.

Что касается наказания за нежелательное поведение, Керри Паттерсон и его коллеги считают, что наказания должны служить дополнительной мерой контроля, их предназначение в том, чтобы закрепить за определенным поведением неприятные ассоциации и тем самым помочь себе меньше к нему стремиться. Специалисты предлагают в качестве наказания, например, при каждом нарушении режима отправлять небольшую сумму денег в поддержку общественных инициатив, политических партий или организаций, которые человеку неприятны. Выплата должна быть ощутимой, чтобы вызывать настоящее сожаление. Однако авторы книги также подчеркивают, что основной мерой по обеспечению изменений все же выступает восстановительное поведение.

4

Личная
способность

Для того, чтобы уверенно выполнять какие-либо новые действия, нужно приобрести соответствующие знания и навыки. Поэтому важную роль в овладении возраст-сдерживающим образом жизни играет обучение и упражнение. Как помочь себе начать не с понедельника, а сегодня и сейчас?

Основные навыки, которые требуется развить начинающему долгожителю – это планирование, организация и контроль.

Правильное планирование включает такие действия, как регулярная диагностика (так как она позволяет узнать текущее состояние, и определить конкретные цели), внимательное изучение научных данных по имеющимся геропротекторам и элементам образа жизни, способствующим долголетию, и консультации с компетентным врачом. Эти действия позволят выработать свой комплекс для борьбы со старением и оптимальный режим его применения.

Организация включает договоренность с близкими людьми о поддержке, рациональные закупки продуктов, БАДов и лекарств, соблюдение режима их приема, диеты, соблюдение режима освещенности в течение дня, своевременный отход ко сну. Важными навыками выступают вспоминание про долгосрочные цели и последствия перед тем, как поддаваться искушению, и применение восстановительного поведения.

Контроль включает ведение дневника профилактики, в котором нужно отмечать дни успешной реализации и дни «сбоев», регулярную оценку продвижения к цели, анализ сбоев, выработку новых форм восстановительного поведения, применение поощрений или наказаний.

А теперь мы поделимся с вами теми данными, которые предлагает наука в помощь людям, стремящимся к выработке эффективной системы заботы о здоровье.

Научные исследования взаимосвязи между мировоззрением и соблюдением режима лечения показывают, что приобретение навыков по выполнению назначенной схемы лечения может сильно зависеть от убеждений⁴⁰⁵. В частности, в исследованиях комплаентности (соблюдения режима лечения) у больных диабетом было выявлено, что люди, которые верили в свою способность контролировать болезнь и ход лечения, а также считали диабет последствием нездорового образа жизни, а не небесной карой или эффектом «плохой генетики», лучше придерживались назначенных схем и имели более хорошее здоровье, чем те, кто придерживался фаталистичных взглядов^{406,407,408}. Приверженность фаталистичным взглядам снижает готовность людей проходить ранний скрининг и назначенное лечение против рака. Причем проявления фатализма тесно связаны с уровнем информированности человека и объемом получаемого внимания



со стороны медицинских работников⁴⁰⁹. У людей, переживших инсульт, фатализм является фактором, повышающим уровень смертности⁴¹⁰.

Таким образом, необходимо развивать в себе убеждение, что с помощью определенных профилактических средств действительно можно управлять своим здоровьем в долгосрочной перспективе, а лекарства, применяемые против имеющихся заболеваний, оказывают позитивный эффект. В основе такого убеждения должно лежать ознакомление с книгами и статьями, где описываются научно обоснованные подходы и методы, приводятся убедительные данные об их результатах. А для подтверждения эффективности выбранного подхода в рамках индивидуальной профилактики старения нужно осуществление мониторинга состояния здоровья. Например, эффективность профилактики диабета будет отлично видна за счет нормализации уровня глюкозы в крови.

Интересно, что и гедонизм (стремление к удовольствиям) оказался вредным убеждением: желание получить удовольствие перевешивало страх пациентов перед последствиями и приводило к хроническому нарушению режима и нанесению здоровью дополнительного вреда⁴¹¹.

Бороться с гедонизмом несколько сложнее. От природы люди склонны к так называемому «гиперболическому дисконтированию» - то есть, чаще всего предпочитают получить меньше, но сегодня, чем больше, но через какое-то время. Требуется развивать терпение и самоконтроль, чтобы воздерживаться от искушений. Нужно научиться думать о своих долгосрочных целях, а также о негативных последствиях «срыва» прежде, чем что-то предпринять. По всей видимости, яркий визуальный образ большой, пусть и отсроченной выгоды способен конкурировать с сиюминутным удовольствием по степени привлекательности. Поэтому записки на холодильнике, напоминающие о желании похудеть, не такая уж плохая идея.

Существует еще один тип поведения, которое помогает бороться с гедонизмом: это избегание искушений. Если предмет искушения не попадает на глаза или отсутствует в ближайшем пространстве, вспомнить о нем будет труднее, и частота «срывов» будет меньше. Труднодоступность также повышает шансы на отказ от употребления. Простой пример – это отказ от покупки сладкого в магазине. Если сладкого нет в холодильнике, вероятность его избыточного потребления снижается. Этот подход научно доказан и успешно применяется не только в рамках организационной психологии, но и в рамках государственной антиалкогольной и антитабачной политики, которая ограничивает



5

Социальная
способность

доступность алкоголя и табака.

Человек - социальное существо, вот почему в большинстве случаев способность людей придерживаться выбранного образа жизни тесно связана с тем, как себя ведет их ближайшее окружение. Понятно, что ни о какой диете не стоит вести речь, если закупки в семье осуществляет другой человек, и ему не известно, какие продукты стоит покупать, а какие – нет. Для людей, страдающих от пищевой аллергии или диабета, информированность и поддержка близких – это в буквальном смысле вопрос жизни и смерти.

Для того, чтобы обеспечить создание условий, в которых профилактика старения станет реальностью, нужно научить окружающих людей действовать так, чтобы это не вступало в противоречие с выбранным вами образом жизни.

Рассказывая близким, что вы хотите придерживаться принципов профилактики старения, постарайтесь сделать их своими союзниками. Предложите им ознакомиться с книгами и научными статьями, где излагаются факты о пользе тех или иных продуктов и лекарственных средств для откладывания зависимых от возраста заболеваний. Обратитесь к их системе ценностей, объясните, что, изменив некоторые моменты в своем поведении, они помогли бы вам сохранять здоровье и приобретать долголетие.

Покажите им виды поведения, которых нужно придерживаться – например, ходите вместе в магазин и покупайте продукты по своему списку, показывайте, как готовить нужные блюда, сколько и какой еды вам нужно положить на тарелку (если этим занимается другой человек), отправляйтесь ко сну в определенное время. Повторяйте совместные действия до тех пор, пока близкие не научатся выполнять их самостоятельно.

Помните, что на освоение нового поведения и создание новых привычек уходит какое-то время. Будьте терпеливы и настойчивы. Рано или поздно близкие к вам прислушаются, ведь речь идет о сохранении вашего здоровья. Возможно, совместное привыкание к профилактике старения даже выступит дополнительным поводом для общения и совместного приятного либо полезного досуга.

6

Структурная
способность

Структурная способность – это обеспечение наличия всех материальных средств, необходимых для осуществления нового поведения. Важным условием перехода к профилактике старения является закрепление за профилактикой старения определенной суммы денег в месяц, места в доме и времени на новые виды деятельности.

Почему важно выделить денежные средства? Они понадобятся как минимум для четырех элементов: мониторинга состо-

яния здоровья (включая консультацию с врачом), покупки БАДов и лекарственных средств, обеспечения физической нагрузки и приобретения различных материально-технических средств, облегчающих планирование, реализацию и контроль выбранного образа жизни (дневник, кухонные весы, тонометр и другие).

Под определением места в доме подразумевается место, где хранятся БАДы и лекарственные средства (таблетница), место для дневника профилактики (календаря), и несколько мест, где можно расположить заметки с напоминаниями, которые будут помогать вспоминать о долгосрочных целях. Место может также понадобиться для хранения спортивного инвентаря или тренажеров. Может оказаться удобным выделить полку в холодильнике специально для определенных продуктов, необходимых при соблюдении диеты долгожителя, и запланировать, где разместится новая кухонная утварь, если таковая нужна для движения к цели. Конечно же, использование этих мест нужно заранее согласовать с близкими людьми, чтобы их неудобство и недовольство не стали препятствием к достижению цели.



Время, которое нужно выделить на профилактику старения, включает специально выделенное время на планирование и контроль (диагностика, консультации с врачом, ведение и анализ дневника), время для приема геропротекторов, время на физические упражнения, время на сон, время на реорганизацию быта (например, на покупку и установку плотных штор на окна для защиты от светового загрязнения ночью).

Важно сделать так, чтобы соблюдать выбранный образ жизни было максимально удобно, и чтобы это требовало как можно меньше трудозатрат, эмоциональных и психических усилий. К примеру, использование таблетницы со звуковым сигналом, настраиваемым на определенное время дня, позволяет не держать в памяти необходимость приема лекарств или БАДов. Один раз в неделю вспомнить о необходимости наполнить таблетницу намного легче, чем удерживать режим приема в памяти всю неделю. А использование компьютерных приложений для анализа структуры питания позволяет собрать данные, которые и вовсе не иначе запомнить. Кроме того, приложение может проанализировать их и визуализировать динамику по калориям и соотношению жиров, белков и углеводов без расчетов вручную.

Какие книги стоит прочесть, чтобы лучше ознакомиться с методикой?

Вот краткие советы начинающим долгожителям. Для более полного освоения методики рекомендуем прочесть книгу Керри Паттерсона и его коллег целиком, а также вторую книгу той же группы авторов «Изменить все что угодно. 6 мощных инструментов для достижения любых целей»⁴¹² - уверены, читатель почерпнет в ней много дополнительных полезных знаний. В заключение хотим подчеркнуть, что переход к профилактике старения, в особенности если ранее вам не доводилось что-то серьезно менять в своем жизненном укладе, потребует определенных усилий. Для того, чтобы изменения начались, нужно обеспечить выполнение четырех условий из шести. А если удастся обеспечить выполнение каждого из шести элементов – личная, социальная и структурная мотивация, личная, социальная и структурная способность – освоение образа жизни долгожителя практически гарантировано.

Глава 5.

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ

Сегодняшние возможности медицины достаточно велики, чтобы средняя продолжительность жизни людей повысилась в 2-3 раза по сравнению с каменным веком. Однако прогресс не стоит на месте. С каждым днем в лабораториях разрабатываются новые и новые решения, направленные на профилактику старения и ассоциированных с возрастом заболеваний, на лечение тяжелых недугов. И лечение заболевания, которое считалось неизлечимым вчера, завтра может стать рутинной задачей. О том, какие технологии станут массово доступны в ближайшие 10-15 лет, мы и поговорим в этом разделе.

Регенеративная медицина

Регенеративная медицина это междисциплинарная отрасль научно-практической деятельности, обеспечивающая процесс создания живой функционирующей ткани или органа с целью полной замены или восстановления функций, утраченных с возрастом, в результате болезни или травмы. Возможности регенеративной медицины также используются для исправления врожденных дефектов, таких, как недоразвитие органа. Регенеративная медицина позволяет как вырастить ткань прямо на месте повреждения, так и вырастить ее вне организма пациента, а затем пересадить в нужное место. Поэтому применение регенеративной медицины тесно связано с трансплантологией.

Одной из причин бурного развития регенеративной медицины в наши дни является высокая востребованность донорских органов системой здравоохранения, обусловленная сложностью подбора генетически совместимого органа, а также с проблемой невозможности долгосрочного хранения органов для последующей пересадки. При этом наибольшее бремя на систему здравоохранения из-за растущей потребности в донорских органах ложится в связи с развитием возраст-зависимых заболеваний.

Ожидается, что в будущем выращивание или 3-D биопринтинг собственного органа взамен утраченного (или, что также вероятно, комбинированная терапия) вытеснят традиционное донорство органов, так как выращенный из собственных клеток пациента орган не отторгается организмом, что обуславливает более низкие риски для здоровья пациента и меньшую стоимость послеоперационной терапии. Отсутствие потребности в иммуносупрессии после пересадки является определяющим фактором в случае применения выращенных органов у онкологических больных (большинство которых являются пожилыми людьми), так как работоспособность их иммунитета необходима для борьбы с раком и предупреждения его рецидивов.

В клиническую практику пока введено восстановление лишь нескольких органов и тканей. Это кожа (кожные лоскуты для заживления тяжелых ожогов, ранений, язвенных образований

при диабете) и элементы костной и соединительной ткани (применяются для ускорения заживления переломов, восстановления и замены хрящей в коленных суставах).

Однако в последние десятилетия проходят достаточно успешные эксперименты по выращиванию и пересадке более сложных органов и тканей, а именно:

- мочевого пузыря
- трахея и трахейный лоскут
- влагалище
- урерта
- сосуды (для реставрации тканей сердца после инфаркта и других частей сосудистой системы)
- сердечный клапан

На стадии доклинических испытаний находятся другие органы - легкие (в настоящее время успешно выращены легкие мыши, хотя испытания показали, что при их пересадке пока что возникают осложнения с кровоснабжением), сердце, поджелудочная железа, пенис, кишечник, тимус.

В спектр технологий, относящихся к регенеративной медицине, входят и различные виды клеточных терапий. В частности, инъекции стволовых клеток различных типов в поврежденные органы с целью их самовосстановления. Развитие методов управления способностью стволовых клеток к дифференциации и пролиферации в перспективе позволяет данным клеткам найти широкое применение в лечении ряда возрастных заболеваний, таких как инсульт, почечная недостаточность, инфаркт миокарда и нейродегенеративные патологии (рассеянный склероз), и даже ВИЧ. На стадии клинических испытаний находятся терапии для лечения макулярной дегенерации, ретинопатии и других патологий глаз (за счет инъекции стволовых клеток в глазное дно и восстановления светочувствительного слоя клеток сетчатки), диабета 1 типа.

Если на ранних этапах развития регенеративных технологий были серьезные опасения в связи с повышением риска ново-

образований, то сегодня тщательный отбор материала для пересадки и управление поведением имплантов позволяют лечить некоторые болезни без подобных нежелательных побочных эффектов. Современная наука позволяет все более снижать риски, связанные с отторжением чужеродного генетического материала, опасные для тяжелых больных. Разумеется, важным условием безопасности применяемой терапии выступает получение медицинской помощи в сертифицированных учреждениях, сотрудники которых имеют публикации в рецензируемых научных журналах и прочную репутацию.

Инновационным направлением в сфере клеточных технологий является создание моноклональных антител, направленных на борьбу с раковыми клетками. Антитела вырабатываются клетками лимфатической системы для распознавания мишеней иммунной реакции, однако с помощью современных технологий они могут быть созданы искусственно. Когда такое антитело прикрепляется к раковой клетке, оно маркирует ее, обеспечивая избирательность атаки иммунными клетками организма, либо самостоятельно уничтожает клетку. В настоящее время на рынке уже существует несколько зарегистрированных видов моноклональных антител для борьбы с раковыми заболеваниями. В 2015 г. закончены клинические испытания вакцины против амилоида, которая на 30% замедляет развитие болезни Альцгеймера⁴¹³.

Аналогичные подходы могут быть использованы для борьбы с аутоиммунными патологиями, когда дефектные клетки лимфатической системы атакуют здоровые органы. В перспективе, возможно, такие антитела будут использоваться для выявления и уничтожения так называемых старых (сенесцентных) клеток, сигнальный фенотип которых является вредоносным для пожилого и старого организма.

К числу методов регенеративной медицины можно отнести и подкожные инъекции собственных клеток крови, применяемые в косметологии.

3D-биопринтинг

Трехмерная биопечать органов – одна из технологий регенеративной медицины. При такой технологии производства органов и тканей в качестве «чернил» в 3-D принтере используются клеточные микросферы, а в качестве «бумаги» - специальный гидрогель. Слои этих материалов чередуются, благодаря чему создается трехмерная структура. Поскольку печать ткани осуществляется по заранее заложенной программе, готовая ткань или орган имеет заданную форму. В дальнейшем его помещают в биореактор для созревания. Когда он становится зрелым, его можно пересаживать реципиенту. Для получения клеточных «чернил» чаще всего используются клетки жировой ткани пациента, которые перепрограммируются в нужные типы клеток.

В данный момент осуществляется печать таких органов, как кожа, хрящи (опробована печать уха, носа), сосуды, мочевой пузырь, а также печать небольших фрагментов печени и почек.

По мере углубления знаний ученых о том, как контролировать и направлять деление и пролиферацию клеток, становится возможно выращивать *in vitro* органы со все более сложной структурой. Одной из основных проблем, позволяющих пока изготавливать только относительно простые органы, является присутствие в большинстве органов нескольких типов клеток, что требует более совершенного оборудования. Другая сложность – это необходимость создать внутри нового органа разветвленную сосудистую сеть, которая бы обеспечила хорошее кровообращение и питание тканей. Между тем, клетки разных типов делятся и пролиферируют с разной скоростью, что превращает производство сложного органа в нетривиальную инженерную задачу.

Пока что напечатанные органы не трансплантируются людям – технология должна быть существенно усовершенствована, проверена на безопасность в долгосрочной перспективе. Усовершенствованию подлежит и оборудование. Но разработчики (а они уже сделали первые очень важные шаги в этом направлении) убеждены, что при условии должной организационной и финансовой поддержки государства 3-D биопечать (в совокупности с другими технологиями регенеративной медицины) сможет уже через 10-15 лет закрыть существенную часть потребности общества в органах для пересадки.

А пока «напечатанные» органы начали активно применять в фармацевтической промышленности: на них проводят тестирование новых лекарственных средств.



Нанодоставка

Методы таргетной доставки – это комплекс методов, с помощью которых возможно повысить концентрацию лекарственного средства (либо диагностического маркера) в определенной области тела, обеспечить контроль дозировки и длительности применения, а также снизить уровень системного воздействия и связанных с ним побочных эффектов при лечении (либо диагностике) различных заболеваний.

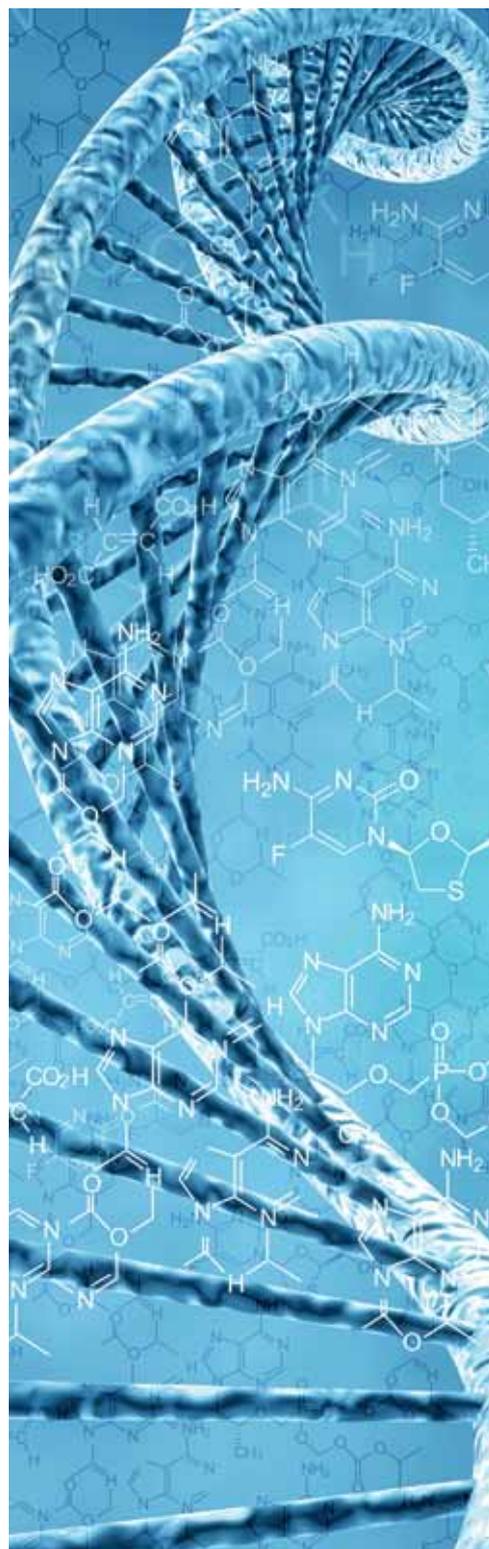
При таргетной доставке, направленной на лечение заболевания, лекарственное вещество помещается в какой-либо микроскопический носитель, который, в силу его свойств, легко проникает в ткань-мишень и накапливается в ней, а затем с помощью дополнительного управляющего воздействия или без него высвобождает лекарство.

Существует несколько типов носителей – наночастицы, дендримеры, липосомы, мини-клетки и другие. Их число постепенно увеличивается, повышается способность одновременно нести на себе несколько различных активных единиц для обеспечения более гибкого взаимодействия с клеткой-мишенью. Комплексы из носителя и лекарственного вещества обязательно проходят тестирование на эффективность и безопасность, прежде чем проходят регистрацию и начинают применяться в клинической практике.

Многие из таких препаратов применяются в онкологии, где особенно велика потребность, с одной стороны, в прицельном воздействии на определенную ткань-мишень, а с другой стороны – в снижении системной интоксикации химиотерапевтическим препаратом.

Поскольку онкологическими больными чаще являются пожилые люди, значение щадящего воздействия трудно переоценить.

Однако в будущем нас ожидает появление еще более удивительных наноустройств. Лидеры отрасли убеждены, что в будущем 30 лет развитие нанотехнологий позволит создать микроскопических медицинских роботов, способных проникать в капилляры и взаимодействовать с клеткой, исправляя повреждения даже на уровне ДНК.



Генная терапия

Генная терапия представляет собой медицинское вмешательство, при котором в клетку пациента с целью лечения заболевания доставляются полимеры нуклеиновых кислот (элементы ДНК). Они воздействуют на процесс экспрессии белков либо встраиваются в ДНК с целью исправления мутации, заменяя поврежденный ген на здоровый. Доставка таких полимеров осуществляется за счет векторов - специальных транспортных частиц вирусного или невирусного происхождения. Задача вектора - обеспечить попадание полимера в клетку, а затем в ее ядро.

Различают два типа генотерапии, соматическую и фетальную. В первом случае терапию проходит уже развившийся организм, и она не затрагивает клетки половой системы (то есть, изменения, вызванные терапией, не будут переданы по наследству потомкам). Во втором случае, введение искомого гена осуществляется в сперматозоид или яйцеклетку до формирования эмбриона. Таким образом, новый организм будет содержать копии встроенного гена во всех клетках, включая половые, и сможет передать его следующему поколению.

Исследования на животных показывают, что оба варианта вмешательства могут иметь мощные положительные эффекты. Нокаут (выключение) гена, ответственного за рост, может увеличивать продолжительность жизни мышей, так как одновременно снижает риски развития онкологических заболеваний. Прижизненная активация гена теломеразы - фермента, достраивающего концевые участки хромосом - приводила к продлению жизни молодых мышей на 24 %, а старых - на 13 %, в то время как частота возникновения опухолей не повышалась.

Однако эти достижения не так легко перенести на человека. К настоящему времени создано менее десятка генных технологий, направленных на лечение различных тяжелых заболеваний, а прошли необходимые испытания и были зарегистрированы и вовсе только три. Одна из этих технологий зарегистрирована в России для лечения возраст-зависимого заболевания - **ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза**.

Стремительное развитие генной терапии ставит перед человечеством новые, необычные вопросы. Имеем ли мы право модифицировать геном будущего ребенка, чтобы сделать его супер-здоровым, или приемлемо только применение генной терапии для прижизненного лечения тяжелой наследственной болезни? Где проходит грань между болезнью, при которой вмешательство уместно, и внесением усовершенствования? К каким социальным последствиям может привести массовое распространение генетических модификаций?

Пока ясно одно: наибольшее продление здорового периода жизни может быть достигнуто за счет комплекса мер, который должен включать и воздействие на геном. И лучшее, что мы можем сделать - поддерживать развитие генных терапий, чтобы получить как можно более точные научные данные об их эффективности и безопасности в долгосрочной перспективе.



Протезы и импланты, устройства для модификации нейронных процессов

Старение и ассоциированные с возрастом болезни могут нанести тому или иному органу человека непоправимый вред и даже привести к его полному отказу. Одним из решений в такой ситуации является пересадка донорского органа, однако существуют обстоятельства, когда помощь нужна срочно, а подходящего для пересадки органа нет. Кроме того, в некоторых случаях утрата органа не угрожает жизни, а потому не считается основанием для подбора трансплантата, как это бывает в случае потери руки или ноги.

Решением может стать замена биологического органа протезом. В последние годы был совершен ряд прорывных открытий в этой области, что дало надежду на лучшую жизнь тысячам людей. Паралимпийские игры, аналог Олимпийских игр, в которых могут принимать участие люди с искусственными органами, служат доказательством победы человеческой мысли над критическими обстоятельствами.

Перечислим разработки, которые уже сегодня возвращают людям ранее утраченные функции и способствуют существенному улучшению качества их жизни, сохранению активности, самостоятельности и трудоспособности.



*Александр Яковлевич Каплан
доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и нейрокомпьютерных интерфейсов биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова*

Протезы конечностей

Несколько компаний по всему миру производят совершенные бионические протезы со множеством степеней свободы. В России одной из компаний выпускаются приемлемого качества протезы стопы, голени, бедра и т.д. В настоящее время изготавливаются протезы с электрическим приводом, управление которыми осуществляется за счет считывания электрической активности мышц или тонуса мышц, что позволяет выполнять с помощью протеза сложные движения.

Обладатели современных бионических протезов способны полностью вернуться к нормальной жизни. Искусственные руки и ноги позволяют справляться с домашними делами, ездить на велосипеде, управлять автомобилем. Существуют протезы, специально созданные для занятий спортом и даже плаванием.

Новую струю в изготовление протезов рук внесло развитие 3-D принтеров. Ведь основную часть стоимости протеза составляют комплектующие, которые необходимо изготавливать ин-



Виктория Модеста — певица и модель с протезом ноги.

дивидуально (например, растущему ребенку нужно менять протез раз в полгода), поэтому «распечатка» позволяет существенно снизить его стоимость. Деятельность российских организаций, развивающих это направление, активно освещается в СМИ. Помимо искусственных органов, заменяющих утраченные, разрабатываются технические решения, позволяющие компенсировать снижение функций опорно-двигательного аппарата с возрастом: экзоскелеты. Экзоскелет – это внешнее устройство, повторяющее контуры тела, приводимое в движение системой моторов и гидравлики, предназначением которого является увеличить физическую силу или выносливость оператора. Экзоскелет позволяет самостоятельно вставать, стоять и ходить, даже если собственная мускулатура человека не способна обеспечить эти виды активности. В 2012 г. парализованная женщина прошла Лондонский марафон на экзоскелете, что демонстрирует показывает возможности этой технологии. Существуют экзоскелеты российского производства, более подробную информацию о них легко можно найти в Интернете.

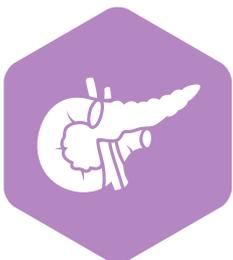


Человек-киборг **Найджел Экланд** — обладатель самого совершенного в мире бионического протеза руки.

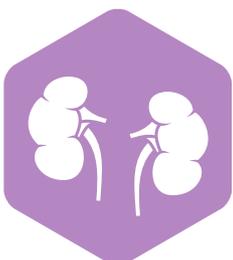
Замена внутренних органов



Сердце. Разработки искусственного сердца были начаты еще в середине XX века, и к нынешнему моменту есть возможность установки пациенту протеза на долговечной батарее, с регулируемым объемом потока крови. Разработки и усовершенствование аппарата ведутся во многих странах мира. Одним из лидеров отрасли является французская компания Carmat, дочернее предприятие Европейского аэрокосмического и оборонного концерна (EADS) Astrium. Изготавливаемое ими сердце рассчитано на 5 лет работы и должно позволить пациенту вести нормальный образ жизни вне больницы. В настоящий момент подобные автономные искусственные сердца уже пересажены нескольким людям. Со временем технология будет совершенствоваться, становиться все более надежной и безопасной.



Поджелудочная железа. Этот важный орган участвует в регулировании уровня сахара в крови. Выращивать ткани поджелудочной научились лишь в последние 2-3 года, а полноценный орган лишь только планируется. А пока люди, страдающие дисфункцией поджелудочной, могут установить себе небольшой искусственный аппарат, по мере необходимости подающий инсулин прямо в кровоток (инсулиновую помпу). Объем поступления инсулина регулируется с помощью специального геля, который при повышении сахара в крови делается жидким, а при снижении – снова затвердевает. Эта разработка создана в университете Де Монфорт, Великобритания. Другой вариант искусственной поджелудочной – это сочетание инсулиновой помпы с датчиком уровня сахара в крови. При падении уровня сахара в крови датчик оповещает об этом владельца, а если тот не предпринимает никаких действий – инсулиновая помпа автоматически останавливается. Этот прибор, который называется Medtronic MiniMed 530G, прошел сертификацию в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США).



Почки. Заменить этот важный орган вскоре сможет искусственная почка двух типов. Одна – полностью механическая, представляющая собой носимый аппарат весом примерно 4 килограмма: WAK. Испытания аппарата были начаты осенью 2014 года, а проводятся они в Сиэтле на базе Вашингтонского университета. Другая искусственная почка – не совсем искусственная. Она представляет собой комбинацию специального фильтра, где кровь, поступающая под естественным давлением, очищается от некоторых компонентов, и миниатюрного биореактора с культурой клеток почечных канальцев, которые отвечают за обратное всасывание воды, глюкозы и других необходимых организму веществ, а также выработку молекул, обеспечивающих иммунитет. Преимущество данного имплантата в том, что он не требует электроэнергии, так как его работа осуществляется за счет энергии кровотока.

Замена органов чувств

Существенный прогресс достигнут в разработке искусственных органов чувств, что позволяет возвращать людям слух и зрение.

Кохлеарный имплантат – то есть, устройство, способное регистрировать звуковые волны и передавать эту информацию на слуховой нерв человека – было изобретено еще в 1978 году. С тех пор и само устройство, и методика вживления были значительно усовершенствованы. Сегодня внешняя часть кохлеарного имплантата – это миниатюрное устройство, располагаемое обычно над ухом пациента. Разработчики новых моделей ориентированы на создание устройства без внешней части, перезаряжаемого беспроводным способом, что может существенно повысить удобство для пациентов.

Для компенсации функции разрушившейся сетчатки глаза (напомним, что это слой светочувствительных клеток глаза, который считывает зрительную информацию, преобразует ее в электрические импульсы и направляет в зрительные отделы мозга, за счет чего создается изображение окружающего мира) ученые разработали комплекс из вживляемых на глазное дно электродов, миниатюрной камеры на специальных очках, и устройства, выполняющего обработку изображения. Пока что система позволяет видеть с довольно низким разрешением, но разработчики продолжают ее усовершенствование. Ожидается, что через несколько лет этот прибор даст возможность людям, потерявшим зрение, не только ориентироваться в окружающей среде, но даже читать.

Последние два примера протезов подразумевают объединение нервной системы человека с техническим устройством, и потому они могут быть отнесены к нейроимплантатам. Однако в обоих случаях речь идет об обмене простым набором данных. Но что делать, если полученные человеком в результате старения или травмы повреждения более существенны, и приводят, например, к частичному и полному параличу? Наука и здесь с каждым днем предоставляет все новые решения. Успешно проведены несколько операций по вживлению в мозг людей специальных устройств, позволяющих им управлять роботизированной рукой, с помощью которой они способны выполнять простые действия по уходу за собой – например, поднести ко рту стакан воды или ложку с едой. Уже испытан на животных и скоро будет протестирован на людях нейроимплантат, способный восстановить коммуникацию между разными частями спинного мозга после его повреждения – имплантация такого устройства в перспективе будет способна исцелить человека от паралича нижних конечностей.

Хотя развитие этой отрасли находится еще в начале пути, ожидается, что дальнейшее совершенствование нейроимплантатов и системы мозг-компьютер откроет для людей новые широкие возможности по восстановлению здоровья.



Искусственный интеллект на страже здоровья



Раздел, посвященный инновационным технологиям в здравоохранении, был бы неполон без упоминания о системах искусственного интеллекта, таких как суперкомпьютер IBM Watson. Эта система искусственного интеллекта, способная к самообучению, показала себя весьма эффективной при анализе различных медицинских данных. В частности, после ознакомления с большим объемом данных по лечению онкологических больных, Watson научился ставить диагнозы и предлагать методы лечения с более высокой эффективностью, чем живые врачи.

Однако подбором оптимальной терапии его возможности не ограничиваются. Поскольку он способен проводить масштабный анализ данных, ожидается, что он окажет серьезную поддержку ученым при поиске и разработке новых лекарственных средств, помогая выбрать наиболее эффективное и наименее токсичное соединение из тысяч вариантов.

В июне 2015 года на международном экономическом форуме в Санкт-Петербурге IBM подписала меморандум о взаимопонимании с фондом «Сколково» и с Первым онкологическим научно-консультационным центром (ПОНКЦ). В рамках Меморандума, IBM и ПОНКЦ намерены достигнуть стратегического, технологического и маркетингового партнерства, направленного на развитие платформы персонализированной медицины в России. Речь, в частности, идет об интеграции возможностей платформы IBM Watson Health и решения OncoFinder, разработанного ПОНКЦ и позволяющего на основании генетического анализа тканей пациента с онкологическим заболеванием определить оптимальный вид терапии. Ожидается, что сотрудничество между ПОНКЦ и IBM будет также направлено на поддержку принятия решений в клинической практике с целью продления здоровой и продуктивной жизни пациентов с другими возрастными заболеваниями.

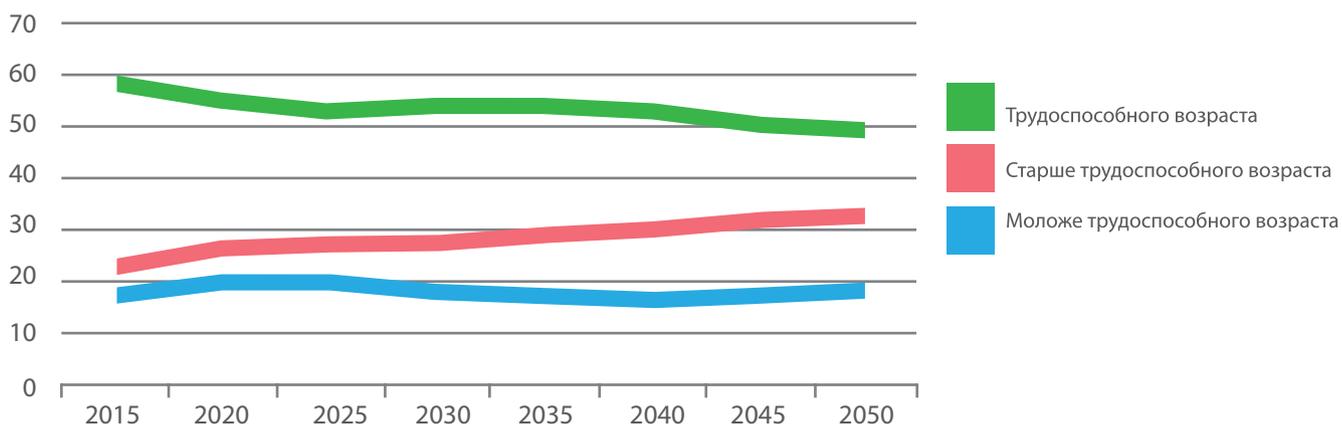
Глава 6.

ВЛИЯНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ СТАРЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ОБЩЕСТВА И ЭКОНОМИКИ

Участие пожилых людей в экономическом развитии России

Снижение смертности в старших возрастах экономически выгодно, так как чем больше численность населения, тем больше емкость рынка и возможности заработать для предпринимателей в таких отраслях, как сельское хозяйство, торговля, бытовые услуги. Однако снижение заболеваемости благодаря всему комплексу профилактики старения и ассоциированных с возрастом заболеваний может поистине значительно увеличить продуктивность экономики за большего участия в рынке труда людей старших возрастов.

Согласно прогнозу Росстата (средний вариант прогноза за 2014 год), в последующие десятилетия в России, как и во многих странах мира, будет наблюдаться быстрое увеличение численности населения пожилого возраста, и соответствующее изменение соотношения долей трудоспособного и нетрудоспособного населения. Если сейчас доля лиц старше трудоспособного возраста (старше 65 лет) составляет 24%, к 2030 году она возрастет до 28%, а к 2050 – до 32%. Доля трудоспособного населения, которая сейчас составляет 58%, к 2030 году снизится до 53%, а к 2050 – до 49%.



Это создает определенные риски для экономики страны, так как пополняемость бюджета, в связи со снижением доли трудоспособного населения, сократится, а расходы на пенсионное обеспечение и здравоохранение, напротив, возрастут.

В связи с этим необходимо более длительное участие пожилых людей в процессах социально-экономического развития.

Зачастую именно специалисты старшего возраста, в силу накопленного ими профессионального опыта и багажа знаний, являются инициаторами, идейными лидерами и руководителями крупных долгосрочных проектов. От их благополучия и способности как можно дольше «оставаться в строю» напрямую зависит ход научно-технического прогресса в стране. К тому же, если человек дольше остается участником процессов экономического развития, у него больше возможностей делать сбережения и обеспечить для себя более высокий уровень достатка после выхода на пенсию. Более длительное участие в трудовой деятельности также позволяет оказывать помощь детям и внукам.

Однако, как упоминалось выше, существующая система здравоохранения недостаточно ориентирована на профилактику старения и продление здорового периода жизни, поэтому многие пожилые люди физически не способны активно работать. Не вдаваясь в дискуссию о повышении пенсионного возраста, следует отметить, что профилактика процессов старения выгодна государству в любом случае, ведь работающий пенсионер зачастую платит в бюджет налогов больше, чем государство затрачивает на его пенсию. Недаром одним из девизов Международной ассоциации геронтологии и гериатрии является лозунг: «Пожилые – не обуза для государства и общества, а ресурс!»

Разумеется, продление трудоспособного периода требует от государства дополнительных мер, направленных на продление или восстановление конкурентоспособности пожилых людей на рынке труда, и ключевую роль в этом контексте играет непрерывное образование. В России действуют не только государственные программы, направленные на организацию профессионального обучения или переобучения пожилых людей (в соответствии с федеральным законом «Об образовании в Российской Федерации» и Государственной программой «Развитие образования» на период 2013-2020 год).

Продолжает развиваться система бесплатного дистанционного образования, которая дает старшему поколению возможность освоения новых, актуальных специальностей практически без затрат личных средств⁴¹⁴. Прохождение дистанционного бесплатного обучения требует только наличия компьютера и подключения к сети Интернет. Слушателю предлагаются видеоуроки, справочная литература и тестовые задания для контроля. Режим обучения можно устанавливать самостоятельно, или учиться в определенный период вместе с группой. При желании, каждый обучающийся может заказать официальный сертификат или диплом об окончании обучения, который можно представить будущему работодателю. Есть многочисленные курсы на русском языке, которые предлагают такие российские ВУЗы как Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Московский физико-технический институт, Высшая школа экономики, Санкт-Петербургский государственный университет, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации. Еще больше возможностей открыто для людей, знающих один из распространенных иностранных языков – английский, испанский, французский.

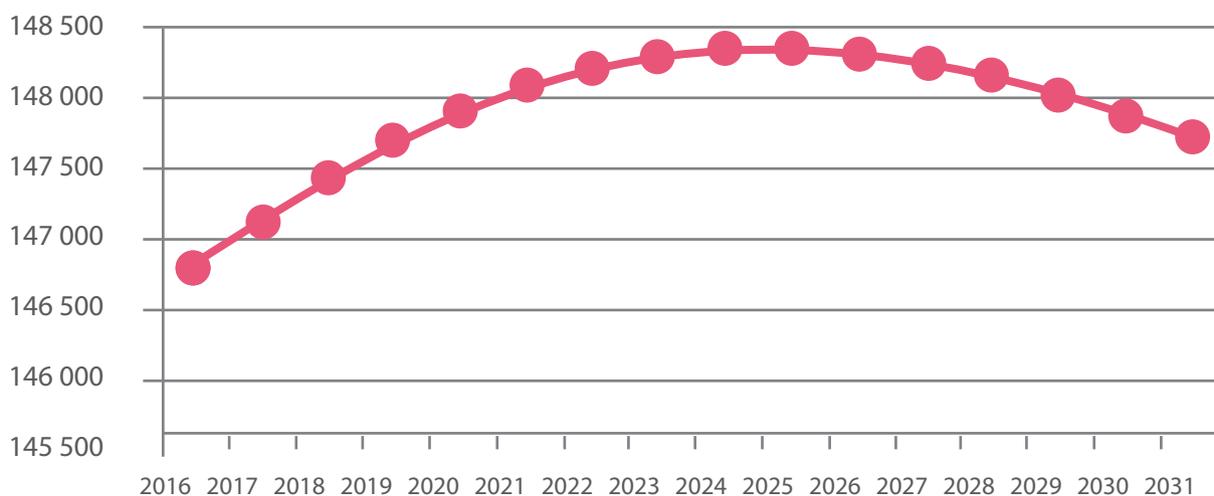
Найти русскоязычные курсы обучения по актуальным специальностям можно на таких активно развивающихся российских платформах, как Универсариум (<http://universarium.org/>), Интуит (<http://www.intuit.ru/>), Hexlet (<https://ru.hexlet.io/>), Uniweb (<http://uniweb.ru/>). Некоторое количество русскоязычных курсов есть также на американской платформе Coursera (<https://www.coursera.org>), в настоящее время команда российского проекта Knowledge Stream занимается

переводом курсов обучения Coursera на русский язык.

Таким образом, продление здорового периода жизни людей, в случае массового применения геропротекторных технологий, будет происходить в благоприятных условиях, позволяющих обществу относительно легко адаптироваться к большому числу хронологически пожилых, но здоровых и активных людей.

Продление жизни и демографическое развитие России

Согласно прогнозам Росстата (2015 год, средний вариант прогноза), численность населения России после 2025 года начнет постепенно сокращаться. К 2100 году на территории России будет проживать 100-110 миллионов человек.



Этот процесс обусловлен волнообразными колебаниями уровня рождаемости, наблюдавшимися в России в XX веке, и соответственно низкой численностью когорт определенных возрастов. Поскольку численность населения детородного возраста в ближайшие годы будет оставаться низкой, даже высокий индекс рождаемости, достигнутый при применении мер государственной демографической политики, не может скомпенсировать смертность многочисленного населения старшего возраста. Поэтому по мере ухода из жизни старшего поколения будет наблюдаться значительное сокращение численности населения России.

Казалось бы, как противодействие старению может повлиять на процесс депопуляции? Во-первых, профилактика старения, начатая в среднем возрасте, может замедлить угасание репродуктивной функции, что позволит многим людям дольше оставаться фертильными и производить на свет больше детей. Таким образом, люди смогут внести свой вклад в дополнительное повышение коэффициента рождаемости.

Кроме того, продление здорового периода жизни может позволить людям старшего воз-

раста жить дольше, что сделает кривую смертности старшего поколения более пологой и замедлит скорость депопуляции, предоставляя дополнительное время для внедрения ответных мер демографической политики.

Наконец, здоровые и активные люди старших возрастов могут дольше помогать своим внукам. Исследования показывают, что помощь старшего поколения часто позволяет молодым родителям решиться завести еще одного ребенка⁴¹⁵. Таким образом, вклад здоровья старшего поколения в экономическое и демографическое развитие общества сложно переоценить.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мечта о здоровом долголетии, защите от ассоциированных с возрастом заболеваний, сохранении ясного ума и сильного тела оставалась для человечества лишь мечтой на протяжении тысячелетий. Ученые на основе количественного анализа распространенности фольклорных мотивов в мире пришли к выводу, что мифы о том, как люди утратили вечную молодость и стали смертными, относятся к одним из древнейших мифологических мотивов наших предков⁴¹⁶. Однако многие тысячелетия люди ничего не могли противопоставить процессам старения.

Только ученым нашего времени, благодаря развитию науки и технологий, удалось приблизиться к пониманию природы старения и сделать первые шаги в управлении его динамикой. В данном методическом пособии сделан обзор текущего положения дел и перспектив для каждого человека и общества в целом, которые открываются с появлением инновационных геропротекторных средств. Надеемся, нам удалось заинтересовать читателя возможностью использования существующих методов ради сохранения здоровья на протяжении всей жизни.

К счастью, тема исследований старения и продления здорового периода жизни в настоящее время широко освещается различными СМИ, и появление новых препаратов и терапий для профилактики старения и лечения возрастных заболеваний наверняка не пройдет незамеченным. К сожалению, для неспециалиста может быть сложно отличить научно обоснованную информацию от спекуляции или выдумки. Поэтому мы обращаемся к читателю с советом расширять свои знания о процессах в основе старения и возможных подходах к его замедлению – так будет намного легче отличить действительно ценные сведения от неблагонадежных. Ведь при применении средств, воздействующих на состояние здоровья, необходимо в первую очередь руководствоваться принципами безопасности и эффективности.

По этой же причине важно выстраивать стратегию заботы о

здоровье в сотрудничестве со специалистами системы здравоохранения. Интерпретация результатов анализов, выбор схемы профилактики и лечения, подстройка этой схемы к индивидуальным особенностям должны проходить в тесном взаимодействии пациента с врачом. Напомним, что в соответствии с законодательством Российской Федерации врач обязан поставить пациента в известность обо всех возможных подходах к лечению, их достоинствах и недостатках, а пациент дает информированное согласие на применение того или иного подхода.

Вероятно, в ходе чтения книги читатель задавался вопросом, когда же стоит ожидать появления «таблетки от старости», когда проблема старения будет окончательно решена, и будет ли она решена вообще. Ответы на эти вопросы напрямую зависят от того, насколько большим будет общественный запрос на такой продукт, как здоровое и трудоспособное долголетие, насколько активно общество будет проводить необходимые изменения.

При благоприятном стечении обстоятельств, то есть, адекватной законодательной базе, обеспечении финансирования клинических испытаний (то есть, испытаний на людях) антивозрастных терапий, организационной поддержке переход новой технологии из лаборатории в клиническую практику занимает 15-17 лет. К сожалению, как показывает практика, далеко не все полезные инновации способны пройти этот путь.

Первые доказательства принципиальной возможности управлять динамикой старения, как мы писали в разделе об исследованиях на животных, появились еще в 30-е годы XX века. К началу XXI века было известно не менее десяти перспективных веществ, некоторые из которых (фенформин, метформин, мелатонин) уже были зарегистрированы лекарственными средствами против определенных заболеваний, и могли назначаться в целях профилактики старения. Однако ни в России, ни на глобальном уровне предложения ученых-геронтологов, похоже, не воспринимаются всерьез. Мадридский международный план действий по проблемам старения 2002 года, определивший приоритеты государств-членов ООН по охране здоровья пожилых людей на последующее десятилетие, предусматривал развитие исследований для лечения возраст-зависимых заболеваний, но не предусматривал разработки терапий для профилактики процессов старения - ни интенсификации научных исследований в области геронтологии, ни внедрения имеющихся геропротекторов. И произошло это всего лишь потому, что в рабочей группе, которая разрабатывала Мадридский план, идеологи профилактики старения оказались в меньшинстве, и их прогрессивные предложения не были услышаны.

В открытом письме от 6 апреля 2006 г., подписанном 54 ведущими геронтологами мира⁴¹⁷, в частности, подчеркивалось, что на лабораторных животных (нематоды, дрозофилы, мыши и т.п.) удастся

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. Интенсификация исследований фундаментальных механизмов старения и поиска способов его замедления может привести к намного большим дивидендам, чем при непосредственном противостоянии 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 жизни. Это письмо также осталось неслышанным.

Похожая ситуация наблюдается в ходе формирования новых Целей устойчивого развития ООН на период после 2015 года, с той лишь разницей, что к сегодняшнему дню число перспективных геропротекторных технологий в несколько раз больше.

Между тем, существует множество примеров, показывающих, что организованная общественная деятельность может существенно влиять на формирование приоритетов государственной и глобальной политики в сфере здравоохранения. В частности, именно деятельность активистов движения против СПИДа в конце XX века привела к повышению финансирования исследований возможных лекарств, к массовой информационной кампании о доступных мерах профилактики, и в конечном итоге защитила от болезни миллионы людей, и миллионам позволила вернуться к нормальной жизни.

Число общественных организаций, продвигающих идею профилактики старения, пропагандирующих массовое применение существующих геропротекторов, оказывающих поддержку научному сообществу по проведению исследований в области геронтологии, весьма невелико. Совет по общественному здоровью и проблемам демографии, разработавший данное методическое пособие при поддержке Геронтологического общества при РАН, активно сотрудничает с такими партнерами, как Благотворительный фонд поддержки научных исследований «Наука за продление жизни», Фонд поддержки передовых биотехнологий, Российское трансгуманистическое движение, Фонд «Вечная молодость», Фонд поддержки молодых ученых УМА, Общество за продление здорового периода жизни HEALES (Бельгия, Европейский союз). СОЗД выступил одним из со-основателей Международного альянса за продление жизни (the International Longevity Alliance), который в данный момент имеет представительства в нескольких странах мира. СОЗД также выступил инициатором Российского альянса за продление жизни. Мы благодарны нашим партнерам за их самоотверженный труд, идеи и поддержку нашей деятельности!

Несмотря на усилия перечисленных организаций, профилактический подход к старению пока не внедрен полноценно ни в одной стране, несмотря на то, что повышение заболеваемости ассоциированными с возрастом заболеваниями уже оказывает негативное влияние на экономику многих стран. В то же время, в России некоторые позитивные сдвиги все же наметились. В частности, по предложению СОЗД при поддержке Российского альянса за продление жизни, в проект правительственной Стратегии действий в интересах граждан пожилого возраста удалось включить тезисы о необходимости выработки стратегии профилактики неинфекционных заболеваний и поддержки научных исследований в области геронтологии.

Проведенный в 2015 году опрос представителей биомедицинской науки и (биомедицинской индустрии позволил специалистам СОЗД обнаружить перечень положений нормативных правовых актов (законов и подзаконных актов), которые создают преграды как для научного поиска, так и для внедрения геропротекторных технологий в России. Результаты опроса, а также предложения СОЗД по усовершенствованию законодательства включены в информационно-аналитический доклад «Старение как актуальная проблема общественного здравоохранения». Эксперты СОЗД убеждены, что распространение информации о проблемах и перспективах развития геропротекторов среди широкой общественности, представителей научного сообщества, биомедицинской индустрии и органов государственной власти позволит быстрее реализовать оптимизацию законодательства, и обеспечить ускоренное внедрение геропротекторов в массовую практику.

Работа общественных организаций по поддержке развития инновационных технологий для продления здорового периода жизни очень многообразна. Это общественный диалог, направленный на усовершенствование законодательства, проведение собственных социологических исследований, создание просветительских материалов, проведение научно-практических конференций, семинаров для широкой аудитории, оказание организационной и иной помощи научным коллективам, изучающим процессы старения и разрабатывающим методы его замедления. Человек практически любой специализации, а также человек, не обладающий специальными знаниями, может внести значимый вклад в работу популяризаторов профилактики старения, даже если уделяет этой деятельности всего 1-2 часа в неделю. Мы всегда рады новым активистам.

Коллектив Совета по общественному здоровью и проблемам демографии убежден, что совместными усилиями удастся приблизить желанный момент, когда за счет методов, основанных на принципах строгой научной доказательности, мы сможем управлять процессами старения, предупреждать развитие ассоциированных с возрастом заболеваний и значительно продлевать здоровый и активный период жизни людей.

Библиография

1. Galor, O., & Moav, O. (2007). *The Neolithic revolution and contemporary variations in life expectancy* (No. 2007-14). Working Paper, Brown University, Department of Economics. http://www.brown.edu/academics/economics/sites/brown.edu.academics.economics/files/uploads/2007-14_paper.pdf. Cited on 15.05.2015.
2. Ульянова, Г. Н. (2002). Здравоохранение и медицина. *Россия в начале XX века. М.: Новый хронограф*, 624-651; Armstrong, G. L., Conn, L. A., & Pinner, R. W. (1999). Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA*, 281(1), 61-66.
3. McCay, C. M., Crowell, M. F. (1934). Prolonging the life span. *The Scientific Monthly*, 39, 405-414.
4. Фролькис, В. В., Николаев, В. Г., Богацкая, Л. Н., & Ступина, А. С. (1984). Энтеросорбция как метод увеличения продолжительности жизни старых животных. *Физиол. журнал*. 30(1), 30-39.
5. Dilman, V. M., Anisimov, V. (1980). Effect of treatment with phenformin, diphenylhydantoin or L-dopa on life span and tumour incidence in C3H/Sn mice. *Gerontology*, 26(5), 241-246.
6. Анисимов, В. Н. (1980). Влияние буформина и дифенина на продолжительность жизни, эстральную функцию и частоту спонтанных опухолей у самок крыс. *Вопросы онкологии*, 26(6), 42-48.
7. Anisimov, V. N., et al. (2005). Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Experimental gerontology*, 40(8), 685-693.
8. Anisimov, V. N., Khavinson, V. K., & Morozov, V. G. (1982). Carcinogenesis and aging. IV. Effect of low-molecular-weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice. *Mechanisms of ageing and development*, 19(3), 245-258.
9. Анисимов, В. Н. (2008). *Молекулярные и физиологические механизмы старения*. В 2 т. – 2-е изд., перераб. и доп. СПб: Наука.
10. Anisimov, V. N., Petrov, N. N. (1987). *Carcinogenesis and aging*, Vols. 1 & 2. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc.
11. Blagosklonny, M. V. (2012). How to save Medicare: the anti-aging remedy. *Aging*, 4(8), 547.
12. Blagosklonny, M. V. (2014). Koschei the immortal and anti-aging drugs. *Cell death & disease*, 5(12), e1552.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. (2015). Приказ от 3 февраля 2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».
14. Министерство здравоохранения Российской Федерации. (2015). Приказ от 3 февраля 2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».
15. Andriole, G. L., et al. (2009). Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *New England Journal of Medicine*, 360(13), 1310-1319.
16. Gøtzsche, P. C., Nielsen, M. (2011). Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 1. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001877.pub4/epdf>. Cited on 10.05.2015.
17. Moyer, V. A. (2012). Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 157(2), 120-134.
18. Исследования показывают эффективность доступных вакцин не только для подростков, но и в старших возрастах. См. напр.: Skinner, S. R., VIVIANE Study Group. (2015). Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *The Lancet*, 384(9961), 2213-2227.
19. Всемирная организация здравоохранения. (2015). Болезнь, вызванная вирусом Эбола. Информационный бюллетень, № 103. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/ru/>. Цит. 15.06.2015.
20. Федеральная служба государственной статистики. 2014. Российский статистический ежегодник. М.: Росстат, 2014.
21. Всемирная организация здравоохранения. (2015). Корь. Информационный бюллетень, № 286. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/ru/>. Цит. 15.06.2015.
22. Министерство здравоохранения Российской Федерации. (2014). Приказ от 21.03.2014 N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.04.2014 N 32115).
23. Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Pneumococcal Vaccination. http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pneumo/default.htm?s_cid=cs_797. Cited on June 25, 2015.
24. Всемирная организация здравоохранения. (2014). Грипп. Информационный бюллетень 211, март 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>
25. Bjelakovic, G., et al. (2015). Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
26. Chang, E. M., et al. (2014). Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 99(7), 2526-2532.

27. Harvard Women's Health Watch. (2008) Time for more vitamin D. *Harvard Health Publications*. September 1, 2008. http://www.health.harvard.edu/newsletter_article/Time_for_more_vitamin_D. Цит. 15.06.15.
28. Schöttker, B., *et al.* (2014). Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ*, 348, g3656.
29. Maalmi, H., *et al.* (2014). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of cancer*, 50(8), 1510-1521.
30. Bjelakovic, G., *et al.* (2011). Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *The Cochrane Library*, Jul. 6(7).
31. Del Valle, H. B., *et al.* (Eds.). (2011). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press.
32. National Institutes of Health. (2009). *Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D*. Office of Dietary Supplements. Bethesda. USA: NIH.
33. Stracke, H., *et al.* (2000). Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Experimental and clinical endocrinology diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 109(6), 330-336.
34. Pan, X., *et al.* (2010). Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and β -amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain*, 133(Pt5), 1342-1351.
35. Hammes, H. P., *et al.* (2003). Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Medicine*, 9(3), 294-299.
36. Brands, A. M., *et al.* (2005). The effects of type 1 diabetes on cognitive performance A meta-analysis. *Diabetes Care*, 28(3), 726-735.
37. Stewart, R., Liolitsa, D. (1999). Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine*, 16(2), 93-112.
38. Awad, N., Gagnon, M., Messier, C. (2004). The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(8), 1044-1080.
39. Janson, J., *et al.* (2004). Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes*, 53(2), 474-481.
40. Luchsinger, J. A., Tang, M. X., Shea, S., Mayeux, R. (2004). Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 63(7), 1187-1192.
41. Jolival, C. G., *et al.* (2010). Type 1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. *Experimental Neurology*, 223(2), 422-431.
42. Sun, X. J., *et al.* (2012). Benfotiamine prevents increased β -amyloid production in HEK cells induced by high glucose. *Neuroscience Bulletin*, 28(5), 561-566.
43. Pelton, R. B., Williams, R. J. (1958). Effect of pantothenic acid on the longevity of mice. *Experimental Biology and Medicine*, 99(3), 632-633.
44. Plesofsky-Vig, N. (1996). Pantothenic Acid. *Present Knowledge in Nutrition*. Ziegler, E. E., Filer Jr, L. J. eds. 7th ed. Washington: ILSI Press.
45. Reddy, S., *et al.* (1995). A combined casein-free-nicotinamide diet prevents diabetes in the NOD mouse with minimum insulinitis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 29(2), 83-92.
46. Hu, Y., *et al.* (1996). Effects of nicotinamide on prevention and treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Chinese Medical Journal*, 109(11), 819-822.
47. Stevens, M. J., *et al.* (2007). Nicotinamide reverses neurological and neurovascular deficits in streptozotocin diabetic rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 320(1), 458-464.
48. Cresto, J. C., *et al.* (2006). The association of acetyl-L-carnitine and nicotinamide remits the experimental diabetes in mice by multiple low-dose streptozotocin. *Pancreas*, 33(4), 403-411.
49. Hara, N., *et al.* (2007). Elevation of cellular NAD levels by nicotinic acid and involvement of nicotinic acid phosphoribosyltransferase in human cells. *Journal of Biological Chemistry*, 282(34), 24574-82.
50. Chong, Z. Z., Lin, S. H., Li, F., Maiese, K. (2005). The sirtuin inhibitor nicotinamide enhances neuronal cell survival during acute anoxic injury through Akt, Bad, PARP, and mitochondrial associated "anti-apoptotic" pathways. *Current Neurovascular Research*, 2(4), 271.
51. Ieraci, A., Herrera, D. G. (2006). Nicotinamide protects against ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the developing mouse brain. *PLoS Medicine*, 3(4), 547.
52. Tam, D., Tam, M., Maynard, K. I. (2005). Nicotinamide modulates energy utilization and improves functional recovery from ischemia in the in vitro rabbit retina. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1053(1), 258-268.
53. Olmos, P. R., *et al.* (2006). Nicotinamide protected first-phase insulin response (FPIR) and prevented clinical disease in first-degree relatives of type-1 diabetics. *Diabetes research and clinical practice*, 71(3), 320-333.
54. Crinò, A., Schiaffini *et al.* (2005). A Two Year Observational Study of Nicotinamide and Intensive Insulin Therapy in Patients with Recent Onset Type I Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 18(8), 749-754.
55. Eto, N., *et al.* (2005). Nicotinamide prevents the development of hyperphosphataemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transporter in rats with adenine-induced renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(7), 1378-1384.
56. Liu, H. K., *et al.* (2004). Effects of Long-Term Exposure to Nicotinamide and Sodium Butyrate on Growth, Viability, and the Function

- of Clonal Insulin Secreting Cells. *Endocrine Research*, 30(1), 61-68.
57. Soop, A., *et al.* (2004). Nicotinamide does not influence cytokines or exhaled no in human experimental endotoxaemia. *Clinical Experimental Immunology*, 135(1), 114-118.
 58. Li, F., Chong, Z. Z., Maiese, K. (2004). Navigating novel mechanisms of cellular plasticity with the NAD⁺ precursor and nutrient nicotinamide. *Frontier Bioscience*, 9, 2500-2520.
 59. Maiese, K., Chong, Z. Z. (2003). Nicotinamide: necessary nutrient emerges as a novel cytoprotectant for the brain. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24(5), 228-232.
 60. Maiese, K., Chong, Z. Z., Shang, Y. C. (2008). Raves and risks for erythropoietin. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 19(2), 145-155.
 61. Lin, S. H., Chong, Z. Z., Maiese, K. (2001). Nicotinamide: a nutritional supplement that provides protection against neuronal and vascular injury. *Journal of Medicinal Food*, 4(1), 27-38.
 62. Slomka, M., Ziemińska, E., Salińska, E., Lazarewicz, J. W. (2008). Neuroprotective effects of nicotinamide and 1-methylnicotinamide in acute excitotoxicity in vitro. *Folia Neuropathologica*, 46(1), 69-80.
 63. Ieraci, A., Herrera, D. G. (2006). Nicotinamide protects against ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the developing mouse brain. *PLoS Medicine*, 3(4), 547.
 64. Pollak, N., Dolle, C., Ziegler, M. (2007). The power to reduce: pyridine nucleotides-small molecules with a multitude of functions. *Biochemical Journal*, 402, 205-218.
 65. Kirkland, J. B. (2003). Niacin and carcinogenesis. *Nutrition and Cancer*, 46(2), 110-118.
 66. Reddy, S., Young, M., Ginn, S. (2001). Immunoexpression of interleukin-1 β in pancreatic islets of NOD mice during cyclophosphamide-accelerated diabetes: co-localization in macrophages and endocrine cells and its attenuation with oral nicotinamide. *The Histochemical Journal*, 33(6), 317-327.
 67. Chen, C. F., *et al.* (2001). The protective effect of niacinamide on ischemia-reperfusion-induced liver injury. *Journal of Biomedical Science*, 8(6), 446-452.
 68. Moberg, *et al.* (2003). Nicotinamide inhibits tissue factor expression in isolated human pancreatic islets: implications for clinical islet transplantation. *Transplantation*, 76(9), 1285-1288.
 69. Ungerstedt, J. S., Blombäck, M., Söderström, T. (2003). Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines. *Clinical Experimental Immunology*, 131(1), 48-52.
 70. Kröger, H., *et al.* (1999). Enhancing the inhibitory effect of nicotinamide upon collagen II induced arthritis in mice using N-acetylcysteine. *Inflammation*, 23(2), 111-115.
 71. Bryniarski, K., *et al.* (2008). Anti-inflammatory effect of 1-methylnicotinamide in contact hypersensitivity to oxazolone in mice; involvement of prostacyclin. *European Journal of Pharmacology*, 578(2), 332-338.
 72. Chong, Z. Z., Kang, J. Q., Maiese, K. (2002). Angiogenesis and plasticity: role of erythropoietin in vascular systems. *Journal of Hematology Stem Cell Research*, 11(6), 863-871.
 73. Chong, Z. Z., Lin, S. H., Li, F., Maiese, K. (2005). The sirtuin inhibitor nicotinamide enhances neuronal cell survival during acute anoxic injury through Akt, Bad, PARP, and mitochondrial associated "anti-apoptotic" pathways. *Current Neurovascular Research*, 2(4), 271.
 74. Lin, S. H., *et al.* (2000). Prevention of nitric oxide-induced neuronal injury through the modulation of independent pathways of programmed cell death. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism*, 20(9), 1380-1391.
 75. Kiuchi, K., *et al.* (2002). Nicotinamide prevents N-methyl-N-nitrosourea-induced photoreceptor cell apoptosis in Sprague-Dawley rats and C57BL mice. *Experimental Eye Research*, 74(3), 383-392.
 76. Bombeli, T., Karsan, A., Tait, J. F., Harlan, J. M. (1997). Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood*, 89(7), 2429-2442.
 77. Chong, Z. Z., Kang, J. Q., Maiese, K. (2002). Angiogenesis and plasticity: role of erythropoietin in vascular systems. *Journal of Hematology Stem Cell Research*, 11(6), 863-871.
 78. Maiese, K. (2008). Triple play: Promoting neurovascular longevity with nicotinamide, WNT, and erythropoietin in diabetes mellitus. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 62(4), 218-232.
 79. Li, F., Chong, Z. Z., Maiese, K. (2004). Navigating novel mechanisms of cellular plasticity with the NAD⁺ precursor and nutrient nicotinamide. *Frontier Bioscience*, 9, 2500-2520.
 80. Maiese K, Chong Z., Kang J. (2003). Transformation into Treatment: Novel Therapeutics that begin within the Cell. *Neuronal and Vascular Plasticity: Elucidating Basic Cellular Mechanisms for Future Therapeutic Discovery*. Maiese K, ed. Norwell, M: Kluwer Academic Publishers. Pp. 1–26.
 81. Li, F., Chong, Z. Z., Maiese, K. (2006). Cell Life versus cell longevity: the mysteries surrounding the NAD⁺ precursor nicotinamide. *Current Medicinal Chemistry*, 13(8), 883.
 82. Hoane, M. R., *et al.* (2006). Nicotinamide reduces acute cortical neuronal death and edema in the traumatically injured brain. *Neuroscience Letters*, 408(1), 35-39.
 83. Hoane, M. R., Kaplan, S. A., Ellis, A. L. (2006). The effects of nicotinamide on apoptosis and blood-brain barrier breakdown following traumatic brain injury. *Brain Research*, 1125(1), 185-193.

84. Pietrzak, L., Mogielnicki, A., Buczek, W. (2009). Nicotinamide and its metabolite N-methylnicotinamide increase skin vascular permeability in rats. *Clinical and Experimental Dermatology*, 34(3), 380-384.
85. Lin, S. H., Chong, Z. Z., Maiese, K. (2001). Nicotinamide: a nutritional supplement that provides protection against neuronal and vascular injury. *Journal of Medicinal Food*, 4(1), 27-38.
86. Qin, W., et al. (2006). Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction. *Journal of Biological Chemistry*, 281(31), 21745-21754.
87. Greenamyre, J. T., Sherer, T. B., Betarbet, R., Panov, A. V. (2001). Complex I and Parkinson's disease. *IUBMB life*, 52(3-5), 135-141.
88. Hanasaki, Y., Ogawa, S., Fukui, S. (1994). The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*, 16(6), 845-850.
89. Van Acker, S. A., et al. (1996). Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(3), 331-342.
90. Boots, A. W., Haenen, G. R., Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *European Journal of Pharmacology*, 585(2), 325-337.
91. Cushnie, T. T., Lamb, A. J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(5), 343-356.
92. Sen, G., Biswas, D., Ray, M., Biswas, T. (2007). Albumin-quercetin combination offers a therapeutic advantage in the prevention of reduced survival of erythrocytes in visceral leishmaniasis. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 39(3), 245-254.
93. Oršolić, N., et al. (2004). Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(2), 307-315.
94. Gulati, N., et al. (2006). The antiproliferative effect of Quercetin in cancer cells is mediated via inhibition of the PI3K-Akt/PKB pathway. *Anticancer Research*, 26(2A), 1177-1181.
95. Kuo, S. M. (1996). Antiproliferative potency of structurally distinct dietary flavonoids on human colon cancer cells. *Cancer Letters*, 110(1), 41-48.
96. Landis-Piwowar, K. R., Milacic, V., Dou, Q. P. (2008). Relationship between the methylation status of dietary flavonoids and their growth-inhibitory and apoptosis-inducing activities in human cancer cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 105(2), 514-523.
97. Oršolić, N., et al. (2004). Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(2), 307-315.
98. Zamin, L. L., et al. (2009). Resveratrol and quercetin cooperate to induce senescence-like growth arrest in C6 rat glioma cells. *Cancer Science*, 100(9), 1655-1662.
99. Perez-Vizcaino, F., et al. (2009). Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacological Reports*, 61(1), 67-75.
100. Trougakos, I. P., et al. (2003). Slowing down cellular aging in vitro. *Modulating Aging and Longevity Kluwer Academic Publishers*, 65-83.
101. Liu, J., Yu, H., Ning, X. (2006). Effect of quercetin on chronic enhancement of spatial learning and memory of mice. *Science in China Series C: Life Sciences*, 49(6), 583-590.
102. Álvarez, P., et al. (2006). Improvement of leukocyte functions in prematurely aging mice after five weeks of diet supplementation with polyphenol-rich cereals. *Nutrition*, 22(9), 913-921.
103. Ansari, M. A., et al. (2009). Protective effect of quercetin in primary neurons against A β (1-42): relevance to Alzheimer's disease. *The Journal of nutritional biochemistry*, 20(4), 269-275.
104. Belinha, I., et al. (2007). Quercetin increases oxidative stress resistance and longevity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(6), 2446-2451.
105. Kampkötter, A., et al. (2007). Investigations of protective effects of the flavonoids quercetin and rutin on stress resistance in the model organism *Caenorhabditis elegans*. *Toxicology*, 234(1), 113-123.
106. Pietsch, K., et al. (2009). Quercetin mediated lifespan extension in *Caenorhabditis elegans* is modulated by age-1, daf-2, sek-1 and unc-43. *Biogerontology*, 10(5), 565-578.
107. Saul, N., Pietsch, K., Menzel, R., Steinberg, C. E. (2008). Quercetin-mediated longevity in *Caenorhabditis elegans*: is DAF-16 involved?. *Mechanisms of Ageing and Development*, 129(10), 611-613.
108. Chondrogianni, N., et al. (2010). Anti-ageing and rejuvenating effects of quercetin. *Experimental Gerontology*, 45(10), 763-771.
109. Nebus, J., Vassilatou, K., Philippou, L., Wallo, W. (2011). Clinical improvements in facial photoaged skin using a novel oak quercetin topical preparation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(2): AB73-AB73.
110. Edwards, R. L., et al. (2007). Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *The Journal of*

- Nutrition*, 137(11), 2405-2411.
111. Baughman, R. P., Lower, E. E., du Bois, R.M. (2003). Sarcoidosis. *Lancet* 361, 1111-1118.
 112. Conquer, J. A., et al. (1998). Supplementation with quercetin markedly increases plasma quercetin concentration without effect on selected risk factors for heart disease in healthy subjects. *The Journal of Nutrition*, 128(3), 593-597.
 113. Wilms, L. C., Hollman, P. C., Boots, A. W., Kleinjans, J. C. (2005). Protection by quercetin and quercetin-rich fruit juice against induction of oxidative DNA damage and formation of BPDE-DNA adducts in human lymphocytes. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 582(1), 155-162.
 114. Quideau, S., Deffieux, D., Douat-Casassus, C., Pouységu, L. (2011). Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(3), 586-621.
 115. Stervbo, U., Vang, O., Bonnesen, C. (2007). A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine. *Food Chemistry*, 101(2), 449-457.
 116. Frankel, E. N., Waterhouse, A. L., Kinsella, J. E. (1993). Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *The Lancet*, 341(8852), 1103-1104.
 117. Siemann, E. H., Creasy, L. L. (1992). Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *American Journal of Enology and Viticulture*, 43(1), 49-52.
 118. Renaud, S. D., de Lorgeril, M. (1992). Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *The Lancet*, 339(8808), 1523-1526.
 119. Amorati, R., et al. (2004). Antioxidant activity of hydroxystilbene derivatives in homogeneous solution. *The Journal of Organic Chemistry*, 69(21), 7101-7107.
 120. Amorati, R., Ferroni, F., Pedulli, G. F., Valgimigli, L. (2003). Modeling the co-antioxidant behavior of monofunctional phenols. Applications to some relevant compounds. *The Journal of Organic Chemistry*, 68(25), 9654-9658.
 121. Amorati, R., et al. (2004). Antioxidant activity of hydroxystilbene derivatives in homogeneous solution. *The Journal of Organic Chemistry*, 69(21), 7101-7107.
 122. Jang, M., et al. (1997). Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 275(5297), 218-220.
 123. Pezzuto, J. M. (2008). Grapes and human health: a perspective. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(16), 6777-6784.
 124. Jang, M., et al. (1997). Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 275(5297), 218-220.
 125. Quideau, S., Deffieux, D., Douat-Casassus, C., Pouységu, L. (2011). Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(3), 586-621.
 126. Baur, J. A., Sinclair, D. A. (2006). Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(6), 493-506.
 127. Saiko, P., Szakmary, A., Jaeger, W., Szekeres, T. (2008). Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad?. *Mutation Research. Reviews in Mutation Research*, 658(1), 68-94.
 128. Howitz, K. T., et al. (2003). Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 425(6954), 191-196.
 129. Wood, J. G., et al. (2004). Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature*, 430(7000), 686-689.
 130. Baur, J. A., et al. (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 444(7117), 337-342.
 131. Mukherjee, S., Dudley, J. I., Das, D. K. (2010). Dose-dependency of resveratrol in providing health benefits. *Dose-Response*, 8(4), 478-500.
 132. Cecchinato, V., et al. (2007). Resveratrol-induced apoptosis in human T-cell acute lymphoblastic leukaemia MOLT-4 cells. *Biochemical pharmacology*, 74(11), 1568-1574.
 133. Liu, Z. P., et al. (2005). Effects of trans-resveratrol from *Polygonum cuspidatum* on bone loss using the ovariectomized rat model. *Journal of Medicinal Food*, 8(1), 14-19.
 134. Habauzit, V., Horcajada, M. N. (2008). Phenolic phytochemicals and bone. *Phytochemistry Reviews*, 7(2), 313-344.
 135. Habold, C., Momken, I., Ouardi, A., Bekaert, V., Brasse, D. (2011). Effect of prior treatment with resveratrol on density and structure of rat long bones under tail-suspension. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 29(1), 15-22.
 136. Juhasz, B., Mukherjee, S., Das, D. K. (2010). Hormetic response of resveratrol against cardioprotection. *Experimental Clinical Cardiology*, 15(4), e134.
 137. Wang, F., et al. (2014). Beneficial effect of resveratrol on bovine oocyte maturation and subsequent embryonic development after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 101(2), 577-586.
 138. Packer, L., Witt, E. H., Tritschler, H. J. (1995). Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radical Biology and Medicine*, 19(2), 227-250.
 139. Bilka, A., Wlodek, L. (2005). Lipoic acid-the drug of the future. *Pharmacological Reports*, 57(5), 570-577.
 140. Suzuki, Y. J., Tsuchiya, M., Packer, L. (1991). Thioctic acid and dihydrolipoic acid are novel antioxidants which interact with reactive oxygen species. *Free Radical Research*, 15(5), 255-263.

141. Bilska, A., Wlodek, L. (2005). Lipoic acid-the drug of the future. *Pharmacological Reports*, 57(5), 570-577.
142. Biewenga, G. P., Haenen, G. R., Bast, A. (1997). The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *General Pharmacology: The Vascular System*, 29(3), 315-331.
143. Coombes, J. S., et al. (2000). Improved cardiac performance after ischemia in aged rats supplemented with vitamin E and α -lipoic acid. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 279(6), R2149-R2155.
144. Ros, R. D., Assaloni, R., Ceriello, A. (2005). Molecular targets of diabetic vascular complications and potential new drugs. *Current Drug Targets*, 6(4), 503-509.
145. Wollin, S. D., Jones, P. J. (2003). α -Lipoic acid and cardiovascular disease. *The Journal of Nutrition*, 133(11), 3327-3330.
146. Vincent, A. M., McLean, L. L., Backus, C., Feldman, E. L. (2005). Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons. *The FASEB Journal*, 19(6), 638-640.
147. Pirlich, M., Kiok, K., Sandig, G., Lochs, H., Grune, T. (2002). Alpha-lipoic acid prevents ethanol-induced protein oxidation in mouse hippocampal HT22 cells. *Neuroscience letters*, 328(2), 93-96.
148. de Champlain, J., et al. (2004). Oxidative stress in hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 26(7-8), 593-601.
149. Lee, E. Y., et al. (2007). Alpha-lipoic acid suppresses the development of collagen-induced arthritis and protects against bone destruction in mice. *Rheumatology International*, 27(3), 225-233.
150. Smith, A. R., et al. (2004). Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Current medicinal chemistry*, 11(9), 1135-1146.
151. Demir, Ü., Demir, T., İlhan, N. (2005). The protective effect of alpha-lipoic acid against oxidative damage in rabbit conjunctiva and cornea exposed to ultraviolet radiation. *Ophthalmologica*, 219(1), 49-53.
152. Mark, K. V. D., et al. (2003). α -Lipoic acid induces p27Kip-dependent cell cycle arrest in non-transformed cell lines and apoptosis in tumor cell lines. *Journal of Cellular Physiology*, 194(3), 325-340.
153. Wenzel, U., Nickel, A., Daniel, H. (2005). α -lipoic acid induces apoptosis in human colon cancer cells by increasing mitochondrial respiration with a concomitant O₂-generation. *Apoptosis*, 10(2), 359-368.
154. Sen, C. K., Sashwati, R., Packer, L. (1999). Fas mediated apoptosis of human Jurkat T-cells: intracellular events and potentiation by redox-active alpha-lipoic acid. *Cell Death and Differentiation*, 6(5), 481-491.
155. Simbula, G., Columbano, A., Ledda-Columbano, G. M., Sanna, L., Deidda, M., Diana, A., Pibiri, M. (2007). Increased ROS generation and p53 activation in α -lipoic acid-induced apoptosis of hepatoma cells. *Apoptosis*, 12(1), 113-123.
156. Yamasaki, M., Iwase, M., Kawano, K., Sakakibara, Y., Suiko, M., Nishiyama, K. (2012). Alpha lipoic acid selectively inhibits proliferation and adhesion to fibronectin of vH-ras-transformed 3Y1 cells. *Journal of Clinical Biochemistry and nutrition*, 50(3), 234.
157. Touyz, R. M. (2003). Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Molecular Aspects of Medicine*, 24(1), 107-136.
158. Gimenez, M. S., Oliveros, L. B., Gomez, N. N. (2011). Nutritional deficiencies and phospholipid metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(4), 2408-2433.
159. Altura, B. M., et al. (2010). Short-term magnesium deficiency upregulates sphingomyelin synthase and p53 in cardiovascular tissues and cells: relevance to the de novo synthesis of ceramide. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 299(6), H2046-H2055.
160. Altura, B. M., Altura, B. T. (1994). Magnesium and cardiovascular biology: an important link between cardiovascular risk factors and atherogenesis. *Cellular Molecular Biology Research*, 41(5), 347-359.
161. Altura, B. M., Altura, B. T. (1996). Role of magnesium in patho-physiological processes and the clinical utility of magnesium ion selective electrodes. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 56(224), 211-234.
162. Altura, B. M., Altura, B. T. (2007). Magnesium: forgotten mineral in cardiovascular biology and atherogenesis. *New Perspectives in Magnesium Research*. Nishizawa Y., Morii H., Durlach J. eds. L.: Springer. Pp. 239-260.
163. Killilea, D. W., Ames, B. N. (2008). Magnesium deficiency accelerates cellular senescence in cultured human fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(15), 5768-5773.
164. Shah, N. C., et al. (2014). Short-term magnesium deficiency downregulates telomerase, upregulates neutral sphingomyelinase and induces oxidative DNA damage in cardiovascular tissues: relevance to atherogenesis, cardiovascular diseases and aging. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(3), 497.
165. Altura, B. T., Altura, B. M. (1990). Measurement of ionized magnesium in whole blood, plasma and serum with a new ion-selective electrode in healthy and diseased human subjects. *Magnesium and Trace Elements*, 10(2-4), 90-98.
166. Altura, B. M., Handwerker, S. M., Altura, B. T., Royo, B. (1993). Ionized magnesium and calcium levels in umbilical cord serum of pregnant women with transient hypertension during labor. *American Journal of Hypertension*, 6(6 Pt 1), 542-545.
167. Markell, M. S., et al. (1993). Deficiency of serum ionized magnesium in patients receiving hemodialysis or peritoneal dialysis. *ASAIO Journal*, 39(3), M805.
168. Resnick, L. M., et al. (1993). Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 36(8), 767-770.
169. Ouchi, Y., et al. (1990). Effect of dietary magnesium on development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 10(5), 732-737.

170. Luthringer, C., Rayssiguier, Y., Gueux, E., Berthelot, A. (1988). Effect of moderate magnesium deficiency on serum lipids, blood pressure and cardiovascular reactivity in normotensive rats. *British Journal of Nutrition*, 59(02), 243-250.
171. Saris, N. E. L., et al. (2000). Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica Chimica Acta*, 294(1), 1-26.
172. Chiuve, S. E., et al. (2011). Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(2), 253-260.
173. Ford, E. S., Mokdad, A. H. (2003). Dietary magnesium intake in a national sample of US adults. *The Journal of Nutrition*, 133(9), 2879-2882.
174. Marier, J. R., Neri, L. C. (1984). Quantifying the role of magnesium in the interrelationship between human mortality/morbidity and water hardness. *Magnesium*, 4(2-3), 53-59.
175. Leary, W. P. (1985). Content of magnesium in drinking water and deaths from ischaemic heart disease in white South Africans. *Magnesium*, 5(3-4), 150-153.
176. Rubenowitz, E., Molin, I., Axelsson, G., Rylander, R. (2000). Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. *Epidemiology*, 11(4), 416-421.
177. Marx, A., Neutra, R. R. (1997). Magnesium in drinking water and ischemic heart disease. *Epidemiologic Reviews*, 19(2), 258-272.
178. Abbasi, B., Kimiagar, M., Sadeghnia, K., Shirazi, M. M., Hedayati, M., Rashidkhani, B. (2012). The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences: the Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 17(12), 1161.
179. Largo, R., Alvarez-Soria, M. A., Diez-Ortego, I., Calvo, E., Sanchez-Pernaute, O., Egido, J., Herrero-Beaumont, G. (2003). Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*, 11(4), 290-298.
180. Chan, P. S., Caron, J. P., Rosa, G. J. M., Orth, M. W. (2005). Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E 2 in articular cartilage explants. *Osteoarthritis and Cartilage*, 13(5), 387-394.
181. Kantor, E. D., Lampe, J. W., Vaughan, T. L., Peters, U., Rehm, C. D., White, E. (2012). Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations. *American Journal of Epidemiology*, 176(11), 1002-1013.
182. Coussens, L. M., Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917), 860-867.
183. Gan, W. Q., Man, S. F. P., Senthilselvan, A., Sin, D. D. (2004). Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 59(7), 574-580.
184. Willerson, J. T., Ridker, P. M. (2004). Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, 109(21 suppl 1), II-2.
185. Lindsberg, P. J., Grau, A. J. (2003). Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke*, 34(10), 2518-2532.
186. Bell, G. A., et al. (2012). Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *European Journal of Epidemiology*, 27(8), 593-603.
187. Pocobelli, G., et al. (2010). Total mortality risk in relation to use of less-common dietary supplements. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 28639.
188. Satia, J. A., et al. (2009). Associations of herbal and specialty supplements with lung and colorectal cancer risk in the VITamins and Lifestyle study. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, 18(5), 1419-1428.
189. Xing, D., et al. (2008). Increased protein O-GlcNAc modification inhibits inflammatory and neointimal responses to acute endothelial arterial injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 295(1), H335-H342.
190. Lin, P. C., Jones, S. O., McGlasson, D. L. (2010). Effects of glucosamine and Celadrin on platelet function. *Clinical Laboratory Science*, 23(1), 32.
191. Qato, D. M., et al. (2008). Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*, 300(24), 2867-2878.
192. Роспотребнадзор. (2008). Методические рекомендации МР 2.3.1.2432 -08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» от 18.12.2008.
193. Rahbar, S., et al. (2000). Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clinica Chimica Acta*, 301(1), 65-77.
194. Rahbar, S., Figarola, J. L. (2003). Novel inhibitors of advanced glycation endproducts. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 419(1), 63-79.
195. Beisswenger, P., Ruggiero-Lopez, D. (2003). Metformin inhibition of glycation processes. *Diabetes Metabolism*, 29(4), 6S95-6S103.
196. Martin-Montalvo, A., et al. (2013). Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nature Communications*, 4.
197. Anisimov, V. N. (2010). Metformin for aging and cancer prevention. *Aging*, 2(11), 760.
198. Anisimov, V. N., et al. (2011). If started early in life, metformin treatment increases life span and postpones tumors in female SHR mice. *Aging*, 3(2), 148.
199. Bannister, C. A., et al. (2014). Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(11), 1165-1173.
200. Scarpello, J. H. B. (2003). Improving survival with metformin: the evidence base today. *Diabetes Metabolism*, 29(4), 6S36-6S43.

201. Lamanna, C., Monami, M., Marchionni, N., Mannucci, E. (2011). Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13(3), 221-228.
202. Hsieh, M. C., et al. (2012). The influence of type 2 diabetes and glucose-lowering therapies on cancer risk in the Taiwanese. *Experimental Diabetes Research*, 12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374948/pdf/EDR2012-413782.pdf>.
203. Rüter, R., et al. (2012). Lower Risk of Cancer in Patients on Metformin in Comparison With Those on Sulfonylurea Derivatives Results from a large population-based follow-up study. *Diabetes Care*, 35(1), 119-124.
204. Bowker, L., Price, J., Smith, S. (2012). *Oxford Handbook of Geriatric Medicine*. Oxford: Oxford University Press.
205. Chlebowski, R. T., et al. (2012). Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women. *Journal of Clinical Oncology*, 10, 2844-2852. Cited on 15.05.2015.
206. Rizo, C. V., Elisaf, M. S. (2013). Metformin and cancer. *European Journal of Pharmacology*, 705(1), 96-108.
207. Nakajima, K. (2012). Multidisciplinary pharmacotherapeutic options for nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Hepatology*, 2012. <http://www.hindawi.com/journals/ijh/2012/950693/>. Cited on 15.05.2015.
208. Chin, J. T., et al. (2011). A novel cardioprotective agent in cardiac transplantation: metformin activation of AMP-activated protein kinase decreases acute ischemia-reperfusion injury and chronic rejection. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 84(4), 423.
209. Strong, R., et al. (2008). Nordihydroguaiaretic acid and aspirin increase lifespan of genetically heterogeneous male mice. *Aging Cell*, 7(5), 641-650.
210. Ayyadevara, S., et al. (2013). Aspirin inhibits oxidant stress, reduces age-associated functional declines, and extends lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Antioxidants redox signaling*, 18(5), 481-490.
211. Baigent, C., et al. (2009). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 373(9678), 1849-60.
212. Muhlestein, J. B. (2010). Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients. *Thrombosis Haemostasis*, 19(1), 71.
213. Catella-Lawson, F., et al. (2001). Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *New England Journal of Medicine*, 345(25), 1809-1817.
214. Chaer, R. A., Graham, J. A., Mureebe, L. (2006). Platelet function and pharmacologic inhibition. *Vascular and Endovascular Surgery*, 40(4), 261-267.
215. Bosch, X., Marrugat, J., Sanchis, J. (2010). Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *The Cochrane Library*.
216. Behan, M. W., Chew, D. P., Aylward, P. E. (2010). The role of antiplatelet therapy in the secondary prevention of coronary artery disease. *Current Opinion in Cardiology*, 25(4), 321-328.
217. Field, T. S., Benavente, O. R. (2011). Current status of antiplatelet agents to prevent stroke. *Current Neurology and neuroscience reports*, 11(1), 6-14.
218. Calvin, A. D., et al. (2009). Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events A systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care*, 32(12), 2300-2306.
219. Burn, J., & CAPP2 Investigators. (2012). Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *The Lancet*, 378(9809), 2081-2087.
220. Rothwell, P. M., et al. (2011). Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*, 377(9759), 31-41.
221. Cuzick, J., et al. (2009). Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *The Lancet Oncology*, 10(5), 501-507.
222. Elwood, P. C., et al. (2009). Aspirin, salicylates, and cancer. *The Lancet*, 373(9671), 1301-1309.
223. Bosetti, C., Gallus, S., La Vecchia, C. (2009). Aspirin and cancer risk: a summary review to 2007. *Cancer Prevention II*. Senn H.-J., Kapp U., Otto F. eds. Berlin, Heidelberg: Springer. Pp. 231-251.
224. Flossmann, E., Rothwell, P. M. (2007). Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *The Lancet*, 369(9573), 1603-1613.
225. Cole, B. F., et al. (2009). Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(4), 256-266.
226. Rothwell, P. M., et al. (2011). Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*, 377(9759), 31-41.
227. Mills, E. J., Wu, P., Alberton, M., Kanters, S., Lanus, A., Lester, R. (2012). Low-dose aspirin and cancer mortality: a meta-analysis of randomized trials. *The American Journal of Medicine*, 125(6), 560-567.
228. Bhatt, D. L., Scheiman, J., Abraham, N. S. (2008). Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*, 118, 1894-1909.
229. Yang, P., et al. (2010). Aspirin use and the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, 55(6), 1533-1539.
230. Zha, S., et al. (2004). Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective. *Cancer letters*, 215(1), 1-20.

231. Slattery, M., et al. (2004). Aspirin, NSAIDs, and colorectal cancer: possible involvement in an insulin-related pathway. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, 13(4), 538-545.
232. Elwood, P. C., et al. (2009). Aspirin, salicylates, and cancer. *The Lancet*, 373(9671), 1301-1309.
233. Langley, R. E., et al. (2011). Aspirin and cancer: has aspirin been overlooked as an adjuvant therapy? *British Journal of Cancer*, 105(8), 1107-1113.
234. Lanas, A., Wu, P., Medin, J., Mills, E. J. (2011). Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(9), 762-768.
235. Antithrombotic Trialists' Collaboration. (2002). Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 324(7329), 71-86.
236. Анисимов, В. Н. (1997). Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект). *Рос. физиол. ж. им. ИМ Сеченова*, 8, 1-1.
237. Yuwiler, A., Brammer, G. L. (1993). Neurotransmitters and Peptides. *Light and Biological Rhythms in Man*. Wetterberg ed. Oxford, NY, Seoul, Tokyo: Pergamon Press. 133-144.
238. Anisimov, V. N., Bondarenko, L. A., Khavinson, V. K. (1992). Effect of pineal peptide preparation (epithalamin) on life span and pineal and serum melatonin level in old rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 673(1), 53-57.
239. Anisimov, V. N., Loktionov, A. S., Khavinson, V. K., Morozov, V. G. (1989). Effect of low-molecular-weight factors on thymus and pineal gland on life span and spontaneous tumour development in female mice of different age. *Mechanisms of Ageing and Development*, 49(3), 245-257.
240. Anisimov, V. N., Mylnikov, S. V., Khavinson, V. K. (1998). Pineal peptide preparation epithalamin increases the lifespan of fruit flies, mice and rats. *Mechanisms of Ageing and Development*, 103(2), 123-132.
241. Anisimov, V. N., Khavinson, V.Kh. (2003). Small peptide-associated modulation of aging and longevity. *Modulating aging and longevity*. Rattan S. ed. Printed in Great Britain: Kluwer Academic Publishers. P. 279-301.
242. Khavinson, V. (2001). Peptides and Ageing. *Neuro Endocrinology Letters*, 23, 11-144.
243. Anisimov, V. N., Bondarenko, L. A., Khavinson, V. Kh. (1992). Effect of pineal peptide preparation (epithalamin) on life span and pineal and serum melatonin level in old rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 673(1), 53-57.
244. Khavinson, V., Goncharova, N., Lapin, B. (2001). Synthetic tetrapeptide epithalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys. *Neuroendocrinology Letters*, 22(4), 251-254.
245. Khavinson, V. (2002). Peptides and Ageing. *Neuro Endocrinology Letters*, 23, 11.
246. Anisimov, V. N., Khavinson, V. K., Morozov, V. G. (1982). Carcinogenesis and aging. IV. Effect of low-molecular-weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice. *Mechanisms of Ageing and Development*, 19(3), 245-258.
247. Anisimov, V. N., Khavinson, V.Kh. (2003). Small peptide-associated modulation of aging and longevity. *Modulating aging and longevity*. Rattan S. ed. Printed in Great Britain: Kluwer Academic Publishers. P. 279-301.
248. Anisimov, V. N., et al. (2003). Effect of Epithalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female Swiss-derived SHR mice. *Biogerontology*, 4(4), 193-202.
249. Anisimov, V. N., et al. (2000). Effect of peptide bioregulators and melatonin on biomarkers of aging, life span and tumor development in mice. *Adv. Gerontol*, 4, 88-96.
250. Khavinson, V. K., Bondarev, I. E., Butyugov, A. A. (2003). Epithalon peptide induces telomerase activity and telomere elongation in human somatic cells. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 135(6), 590-592.
251. Khavinson, V. K., et al. (2004). Peptide promotes overcoming of the division limit in human somatic cell. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 137(5), 503-506.
252. Khavinson, V. (2002). Peptides and Ageing. *Neuro Endocrinology Letters*, 23, 11.
253. Wang, X., et al. (2015). A meta-analysis including dose-response relationship between night shift work and the risk of colorectal cancer. *Oncotarget*, July 10, [http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=4502&pubmed-linkout=1](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=4502&pubmed-linkout=1). Cited on 29.06.15.
254. Kloog, I., Stevens, R. G., Haim, A., Portnov, B. A. (2010). Nighttime light level co-distributes with breast cancer incidence worldwide. *Cancer Causes Control*, 21(12), 2059-2068.
255. He, C., et al. (2014). Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *International archives of occupational and environmental health*, 88(5), 533-547.
256. Åkerstedt, T., et al. (2015). Night work and breast cancer in women: a Swedish cohort study. *BMJ Open*, 5(4), e008127. <http://bmjopen.bmj.com/content/5/4/e008127.full>. Cited on 11.06.2015.
257. Kim, Y. J., et al. (2015). High prevalence of breast cancer in light polluted areas in urban and rural regions of South Korea: An ecological study on the treatment prevalence of female cancers based on National Health Insurance data. *Chronobiology International*, 32(5), 657-667.
258. Gallicchio, L., Kalesan, B. (2009). Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Sleep Research*, 18(2), 148-158.

259. Dardente, H., Dardente, H., Cermakian, N. (2007). Molecular circadian rhythms in central and peripheral clocks in mammals. *Chronobiology International*, 24(2), 195-213.
260. Mäntele, S., et al. (2012). Daily rhythms of plasma melatonin, but not plasma leptin or leptin mRNA, vary between lean, obese and type 2 diabetic men. *PLoS One*, 7(5), e37123.
261. Srinivasan, V., et al. (2013). Metabolic syndrome, its pathophysiology and the role of melatonin. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic Immune Drug Discovery*, 7(1), 11-25.
262. Poeggeler, B. (2005). Melatonin, aging, and age-related diseases. *Endocrine*, 27(2), 201-212; Wu, Y. H., Swaab, D. F. (2005). The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *Journal of Pineal Research*, 38(3), 145-152.
263. Wu, Y. H., Swaab, D. F. (2005). The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *Journal of Pineal Research*, 38(3), 145-152.
264. Peschke, E. (2008). Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *Journal of Pineal Research*, 44(1), 26-40.
265. Ge, D., et al. (2013). Insulin and IGF1 enhance IL-17-induced chemokine expression through a GSK3B-dependent mechanism: a new target for melatonin's anti-inflammatory action. *Journal of Pineal Research*, 55(4), 377-387.
266. Hansen, M. V., et al. (2014). Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 145(3), 683-695.
267. Chakrabarti, S. (2014). Chronotherapeutics for affective disorders: A clinician's manual for light and wake therapy. *The Indian Journal of Medical Research*, 140(4), 574.
268. Roth, L. W., Polotsky, A. J. (2012). Can we live longer by eating less? A review of caloric restriction and longevity. *Maturitas*, 71(4), 315-319.
269. McNaughton, S. A., Bates, C. J., Mishra, G. D. (2012). Diet quality is associated with all-cause mortality in adults aged 65 years and older. *The Journal of Nutrition*, 142(2), 320-325. Perk, J., et al. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal*, 33(13), 1635-1701. Kappeler, R., Eichholzer, M., Rohrmann, S. (2013). Meat consumption and diet quality and mortality in NHANES III. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(6), 598-606; Kaluza, J., Håkansson, N., Brzozowska, A., Wolk, A. (2009). Diet quality and mortality: a population-based prospective study of men. *European journal of Clinical Nutrition*, 63(4), 451-457.
270. Боринская, С. А., Козлов, А. И., Янковский, Н. К. (2009). Гены и традиции питания. Этнографическое обозрение, 3, 117-137.
271. Руководство программы СИНДИ по питанию. Европейское бюро ВОЗ: Копенгаген, 2000. С.6.
272. González, S., et al. (2008). Differences in overall mortality in the elderly may be explained by diet. *Gerontology*, 54(4), 232-237; De Groot, & Seneca Investigators. (2004). Lifestyle, nutritional status, health, and mortality in elderly people across Europe: a review of the longitudinal results of the SENECA study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(12), 1277-1284.
273. Boccardi, V., et al. (2013). Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly. *PLoS One*. 30; 8(4), e62781.
274. Bertelli, A. A., Das, D. K. (2009). Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 54(6), 468-476.
275. Pryde, M. M., Kannel, W. B. (2010). Efficacy of dietary *behavior modification for preserving cardiovascular health and longevity*. *Cardiology Research and Practice*, published online on December, 28; 2011: 82045. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3021873/>. Cited on 15.04.2015; Södergren, M. (2013). Lifestyle predictors of healthy ageing in men. *Maturitas*, 75(2), 113-117; Corti, R., et al. (2009). Cocoa and cardiovascular health. *Circulation*, 119(10), 1433-1441; Sabaté, J., Oda, K., Ros, E. (2010). Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Archives of Internal Medicine*, 170(9), 821-827.
276. Mostofsky, E., Rice, M. S., Levitan, E. B., Mittleman, M. A. (2012). Habitual Coffee Consumption and Risk of Heart Failure: A Dose-Response Meta-Analysis. *Circulation: Heart Failure* 5(4): 401-405.
277. Hartley, L., et al. (2013). Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Systematic Reviews*, 6(6).
278. Johnson, R., Bryant, S., Huntley, A. L. (2012). Green tea and green tea catechin extracts: an overview of the clinical evidence. *Maturitas*, 73(4), 280-287.
279. Chrysohoou, C., et al. (2010). Fish consumption moderates depressive symptomatology in elderly men and women from the IKARIA study. *Cardiology Research and Practice*, 2011. Published online on 15.12.10.
280. Chrysohoou, C., et al. *Journal of Renal Nutrition*, 20(3), 176-184.
281. Chrysohoou, C., et al. (2010). Fish consumption moderates depressive symptomatology in elderly men and women from the IKARIA study. *Cardiology Research and Practice*, 2011. Published online on 15.12.10.
282. Choi, Y., Song, S., Song, Y., Lee, J. E. (2013). Consumption of red and processed meat and esophageal cancer risk: meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 19(7), 1020-1029.
283. Buettner, D. (2012). *The Blue Zones: 9 Lessons for Living Longer from the People Who've Lived the Longest*. Washington, DC: National Geographic Books.
284. Stefanadis, C. I. (2013). Aging, genes and environment: lessons from the Ikaria study. *Hellenic J Cardiol*, 54(3), 237-238.
285. Chrysohoou, C., et al. (2011). Long-term adherence to the Mediterranean diet reduces the prevalence of hyperuricaemia in elderly individuals, without known cardiovascular disease: the Ikaria study. *Maturitas*, 70(1), 58-64.

286. Bach-Faig, A., *et al.* (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition*, 14(12A), 2274-2284.
287. Buckland, G., *et al.* (2011). Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *British Journal of Nutrition*, 106(10), 1581-1591.
288. Knoops, K. T., *et al.* (2004). Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA*, 292(12), 1433-1439.
289. Chrysohoou, C., *et al.* (2004). Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(1), 152-158; Chrysohoou, C., *et al.* (2010). Adherence to the Mediterranean diet is associated with renal function among healthy adults: the ATTICA study. *Journal of Renal Nutrition*, 20(3), 176-184; Chrysohoou, C., *et al.* (2010). Fish consumption moderates depressive symptomatology in elderly men and women from the IKARIA study. *Cardiology Research and Practice*, 2010 Dec. 15; 2011: 219578; Tyrovolas, S., Panagiotakos, D. B. (2010). The role of Mediterranean type of diet on the development of cancer and cardiovascular disease, in the elderly: a systematic review. *Maturitas*, 65(2), 122-130.
290. Boccardi, V., *et al.* (2013). Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly; Ford, D., Ions, L. J., Alatawi, F., Wakeling, L. A. (2011). The potential role of epigenetic responses to diet in ageing. *Proceedings of the Nutrition Society*, 70(03), 374-384.
291. Kaerberlein, M. (2010). Lessons on longevity from budding yeast. *Nature*, 464(7288), 513-519; Weindruch, R. (1996). The retardation of aging by caloric restriction: studies in rodents and primates. *Toxicologic Pathology*, 24(6), 742-745.
292. Speakman, J. R., Mitchell, S. E. (2011). Caloric restriction. *Molecular Aspects of Medicine*, 32(3), 159-221.
293. Mattison, J. A., *et al.* (2012). Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*, 489, 318-321.
294. Harper, J. M. (2008). Wild-derived mouse stocks: an underappreciated tool for aging research. *Age*, 30(2-3), 135-145.
295. Weithoff, G. (2007). Dietary restriction in two rotifer species: the effect of the length of food deprivation on life span and reproduction. *Oecologia*, 153(2), 303-308.
296. Lamming, D. W., *et al.* (2005). HST2 mediates SIR2-independent life-span extension by calorie restriction. *Science*, 309(5742), 1861-1864; Schleit, J., *et al.* (2013). Molecular mechanisms underlying genotype-dependent responses to dietary restriction. *Aging Cell*, 12(6), 1050-1061.
297. Cooper, T. M., *et al.* (2004). Effect of caloric restriction on life span of the housefly, *Musca domestica*. *The FASEB Journal*, 18(13), 1591-1593.
298. Molleman, F., *et al.* (2009). Does dietary restriction reduce life span in male fruit-feeding butterflies?. *Experimental Gerontology*, 44(9), 601-606.
299. Colman, R. J., *et al.* (2014). Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nature Communications*, 5.
300. Mattison, J. A., *et al.* (2012). Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 489 (7415): 318–321.
301. Stunkard, A. J., Rockstein, M. (1976). Nutrition, Longevity and Aging. Rockstein M, Sussman ML, eds. New York: Academic Press. Pp. 253-284.
302. Weyer, C., *et al.* (2000). Energy metabolism after 2 y of energy restriction: the biosphere 2 experiment. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(4), 946-953; Walford, R. L., Weber, L., Panov, S. (1994). Caloric restriction and aging as viewed from Biosphere 2. *Receptor*, 5(1), 29-33.
303. Holloszy, J. O., Fontana, L. (2007). Caloric restriction in humans. *Experimental Gerontology*, 42(8), 709-712.
304. Das, S. K., *et al.* (2007). Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial—3. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85, 1023-30; Racette, S. B., & Washington University School of Medicine CALERIE Group. (2006). One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(9), 943-950; Heilbronn, L. K., & Pennington CALERIE Team. (2006). Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*, 295(13), 1539-1548.
305. Stewart, T. M., & CALERIE Study Group. (2013). Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy Phase 2 (CALERIE Phase 2) screening and recruitment: methods and results. *Contemporary Clinical Trials*, 34(1), 10-20; Rickman, A. D., *et al.* (2011). The CALERIE Study: design and methods of an innovative 25% caloric restriction intervention. *Contemporary Clinical Trials*, 32(6), 874-881.
306. McCartney, M. (2012). Calorie restriction and longevity: fast and loose?. *BMJ*, 345.
307. Bertelli, A. A., Das, D. K. (2009). Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 54(6), 468-476.
308. McCartney, M. (2012). Calorie restriction and longevity: fast and loose?. *BMJ*, 345: 6872.
309. Barnard, A. (1998). The foraging spectrum: Diversity in hunter-gatherer lifeways. *American Ethnologist*, 25(1), 36-37.

310. Eaton, S. B. (2006). The ancestral human diet: what was it and should it be a paradigm for contemporary nutrition?. *Proceedings of the Nutrition Society*, 65(01), 1-6.
311. Ryan, T. M., Shaw, C. N. (2015). Gracility of the modern Homo sapiens skeleton is the result of decreased biomechanical loading. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(2), 372-377.
312. Aquatias, S., et al. (2008). *Activité physique: Contextes et effets sur la santé*. Paris: Les Editions Inserm.
313. Nocon, M., et al. (2008). Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardiovascular Prevention Rehabilitation*, 15(3), 239-246.
314. Apullan, F. J., et al. (2008). Usefulness of self-reported leisure-time physical activity to predict long-term survival in patients with coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology*, 102(4), 375-379.
315. Taylor, R. S., et al. (2004). Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*, 116(10), 682-692.
316. Paffenbarger Jr, R. S., Hyde, R., Wing, A. L., Hsieh, C. C. (1986). Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *New England Journal of Medicine*, 314(10), 605-613.
317. Franco, O. H., et al. (2005). Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Archives of Internal Medicine*, 165(20), 2355-2360.
318. Löllgen, H., Böckenhoff, A., Knapp, G. (2009). Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *International Journal of Sports Medicine*, 30(3), 213-224.
319. Samitz, G., Egger, M., Zwahlen, M. (2011). Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Epidemiology*, 40(5), 1382-1400.
320. Samitz, G., Egger, M., Zwahlen, M. (2011). Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Epidemiology*, 40(5), 1382-1400.
321. Kujala, U. M., Kaprio, J., Sarna, S., Koskenvuo, M. (1998). Relationship of leisure-time physical activity and mortality: the Finnish twin cohort. *JAMA*, 279(6), 440-444.
322. Grimsmo, J., Maehlum, S., Moelstad, P., Arnesen, H. (2011). Mortality and cardiovascular morbidity among long-term endurance male cross country skiers followed for 28–30 years. *Scandinavian Journal of Medicine Science in Sports*, 21(6), e351-e358.
323. Sanchis-Gomar, F., et al. (2011). Increased average longevity among the “Tour de France” cyclists. *International Journal of Sports Medicine*, 32(8), 644.
324. Aoyagi, Y., Shephard, R. J. (2010). Habitual physical activity and health in the elderly: the Nakanojo Study. *Geriatrics Gerontology International*, 10(s1), S236-S243.
325. Tudor-Locke, C., et al. (2011). How many steps/day are enough? For older adults and special populations. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 8(1), 80.
326. Stathokostas, L., Jacob-Johnson, S., Petrella, R. J., Paterson, D. H. (2004). Longitudinal changes in aerobic power in older men and women. *Journal of Applied Physiology*, 97(2), 781-789.
327. Vogel, T., et al. (2009). Health benefits of physical activity in older patients: a review. *International Journal of Clinical Practice*, 63(2), 303-320.
328. Mazzeo, R. S., Tanaka, H. (2001). Exercise prescription for the elderly. *Sports Medicine*, 31(11), 809-818.
329. Vaitkevicius, P. V., et al. (2002). Effects of Aerobic Exercise Training in Community-Based Subjects Aged 80 and Older: A Pilot Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(12), 2009-2013.
330. Tanaka, H., Seals, D. R. (2008). Endurance exercise performance in Masters athletes: age-associated changes and underlying physiological mechanisms. *The Journal of Physiology*, 586(1), 55-63.
331. Aquatias, S., et al. (2008). *Activité physique: Contextes et effets sur la santé*. Paris: Les Editions Inserm.
332. Juneau, M., Nigam, A. (2010). Exercise training after an acute coronary syndrome. *Acute coronary syndrome. A companion to Braunwald's heart disease, 2nd edn*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
333. Echouffo-Tcheugui, J. B., Butler, J., Yancy, C. W., Fonarow, G. C. (2015). Association of Physical Activity or Fitness With Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Heart Failure*, CIRCHEARTFAILURE-115.
334. Tuomilehto, J., et al. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, 344(18), 1343-1350.
335. Orchard, M. D., Fowler, S., Temprosa, M. (2005). Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes care*, 28, 888-894.
336. Pronk, N. P., Remington, P. L. (2015). Combined diet and physical activity promotion programs for prevention of diabetes: Community Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*.
337. Herman, W. H., et al. (2005). The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Annals of Internal Medicine*, 142(5), 323-332.
338. Sigal, R. J., Kenny, G. P., Wasserman, D. H., Castaneda-Sceppa, C. (2004). Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(10), 2518-2539.

339. Klein, S., et al. (2004). Weight Management Through Lifestyle Modification for the Prevention and Management of Type 2 Diabetes: Rationale and Strategies A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes care*, 27(8), 2067-2073.
340. Lin, X., et al. (2015). Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*, 4(7), e002014.
341. Rantanen, T., et al. (1999). Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA*, 281(6), 558-560; Rantanen, T., et al. (1999). Disability, physical activity, and muscle strength in older women: the Women's Health and Aging Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 80(2), 130-135.
342. Nelson, M. E., et al. (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9), 1094.
343. Hagerman, F. C., et al. (2000). Effects of high-intensity resistance training on untrained older men. I. Strength, cardiovascular, and metabolic responses. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 55(7), B336-B346.
344. Harris, C., Debeliso, M. A., Spitzer-Gibson, T. A., Adams, K. J. (2004). The effect of resistance-training intensity on strength-gain response in the older adult. *The Journal of Strength Conditioning Research*, 18(4), 833-838.
345. Narici, M. V., Reeves, N. D., Morse, C. I., Maganaris, C. N. (2004). Muscular adaptations to resistance exercise in the elderly. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal interactions*, 4(2), 161-164.
346. Peterson, M. D., Rhea, M. R., Sen, A., Gordon, P. M. (2010). Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing research Reviews*, 9(3), 226-237.
347. Paterson, D. H., Jones, G. R., Rice, C. L. (2006). Aging and physical activity data on which to base recommendations for exercise in older adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism= Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*, 32, S75-S171.
348. Porter, M. M. (2001). The effects of strength training on sarcopenia. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 26(1), 123-141.
349. Grabiner, M. D., Enoka, R. M. (1995). Changes in movement capabilities with aging. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 23(1), 65-104.
350. Yarasheski, K. E. (2003). Review article: Exercise, aging, and muscle protein metabolism. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(10), M918-M922.
351. Miszko, T. A., et al. (2003). Effect of strength and power training on physical function in community-dwelling older adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(2), M171-M175.
352. Porter, M. M. (2006). Power training for older adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 31(2), 87-94.
353. Boyce, B. F., Xing, L. (2008). Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 473(2), 139-146.
354. Howe, T. E., et al. (2011). Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD000333.
355. Howe, T. E., et al. (2011). Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD000333.
356. Sun, J. Y., Shi, L., Gao, X. D., Xu, S. F. (2012). Physical activity and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(7), 3143-3147.
357. Ballard-Barbash, R., et al. (2012). Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(11), 815-840.
358. Na, Y. M., et al. (2000). Exercise therapy effect on natural killer cell cytotoxic activity in stomach cancer patients after curative surgery. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(6), 777-779.
359. Ownby, R. L. (2006). Medication adherence and cognition Medical, personal and economic factors influence level of adherence in older adults. *Geriatrics*, 61(2), 30.
360. Strandberg, T. E., Pitkala, K. H., Tilvis, R. S. (2009). Predictors of Mortality in Home-Dwelling Patients with Cardiovascular Disease Aged 75 and Older. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(2), 279-284.
361. Chang, Y. K., Labban, J. D., Gapin, J. I., Etnier, J. L. (2012). The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain Research*, 1453, 87-101.
362. Tseng, C. N., Gau, B. S., Lou, M. F. (2011). The effectiveness of exercise on improving cognitive function in older people: a systematic review. *Journal of Nursing Research*, 19(2), 119-131.
363. Tseng, C. N., Gau, B. S., Lou, M. F. (2011). The effectiveness of exercise on improving cognitive function in older people: a systematic review. *Journal of Nursing Research*, 19(2), 119-131.
364. Aquatias, S., et al. (2008). *Activité physique: Contextes et effets sur la santé*. Paris: Les Editions Inserm.
365. Nelson, M. E., et al. (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9), 1094.
366. Cherkas, L. F., et al. (2008). The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Archives of Internal Medicine*, 168(2), 154-158.
367. Nelson, M. E., et al, C. (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of

- Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9), 1094.
368. Aquatias, S., et al. (2008). *Activité physique: Contextes et effets sur la santé*. Paris: Les Editions Inserm.
369. Wen, C. P., et al. (2011). Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *The Lancet*, 378(9798), 1244-1253.
370. Sitjà-Rabert, M., et al. (2012). Efficacy of whole body vibration exercise in older people: a systematic review. *Disability and Rehabilitation*, 34(11), 883-893.
371. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US) (2010). *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>. Cited on 03.04.2015.
372. Всемирная организация здравоохранения. (2008). Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии MPOWER. Женева. Всемирная организация здравоохранения.
373. World Health Organization. (2012). WHO Global Report: Mortality Attributable to Tobacco. Geneva.
374. Оганов Р. Г. с соавт. (2004). Влияние курения на смертность от хронических неинфекционных заболеваний по результатам проспективного исследования. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья, 3, 13–15; Деев А. Д., Школьников В. М. 2000. Неоднородность смертности: анализ индивидуальных данные. Неравенство и смертность в России. М.: Сигналъ. С. 70–73.
375. Denisova I. (2010). Mortality in Russia: Microanalysis. *The Economics of Transition Manuscript*, 18(2), 333-363.
376. Nutt, D., King, L. A., Saulsbury, W., & Blakemore, C. (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *The Lancet*, 369(9566), 1047-1053.
377. Baillie A.J., Mattick R.P., Hall W. (1995). Quitting smoking: estimation by meta-analysis of the rate of unaided smoking cessation. *Aust J Public Health* 19 (2), 129–31.
378. Stead, L. F., Perera, R., Bullen, C., Mant, D., Lancaster, T. (2008). Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1).
379. Cahill, K., Stead, L. F., Lancaster, T. (2008). Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 3.
380. Gourlay, S. G., Stead, L. F., & Benowitz, N. (2004). Clonidine for smoking cessation. *The Cochrane Library*, 3.
381. Walker, N., et al. (2014). Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, 371(25), 2353-2362.
382. White, A. R., et al. (2014). Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 1.
383. Rahman, M. A., Hann, N., Wilson, A., Mnatzaganian, G., & Worrall-Carter, L. (2015). E-Cigarettes and Smoking Cessation: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one*, 10(3), e0122544.
384. Chapman, S. L. C., Wu, L. T. (2014). E-cigarette prevalence and correlates of use among adolescents versus adults: a review and comparison. *Journal of Psychiatric Research*, 54, 43-54.
385. Farsalinos, K. E., Polosa, R. (2014). Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5(2), 67-86.
386. Williams M. et al. (2013). Metal and Silicate Particles Including Nanoparticles Are Present in Electronic Cigarette Cartomizer Fluid and Aerosol. *PLoS One*, 8(3)
387. Герасименко Н Ф., Заридзе Д.Г., Сахарова Г.М.(2007). Здоровье или табак: Цифры и факты. М.: Материалы Форума «Здоровье или табак?».
388. Theadom, A., & Cropley, M. (2006). Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and post-operative complications in adult smokers: a systematic review. *Tobacco Control*, 15(5), 352-358.
389. World Health Organization. (2014). *Global status report on alcohol and health-2014*. World Health Organization. P. 4.
390. Zaidze, D., et al. (2014). Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151 000 adults. *The Lancet*, 383(9927), 1465-1473.
391. Denisova, I. (2010). Adult mortality in Russia. *Economics of Transition*, 18(2), 333-363.
392. Халтурина Д.А., Коротаев А.В. отв. ред. (2008). Алкогольная катастрофа и возможности государственной политики в преодолении алкогольной сверхсмертности в России. М.: Ленанд. <http://www.hse.ru/pubs/lib/data/access/ram/ticket/7/1435818277b3ec4c4b444de525f7fb05e823076348/content.pdf>.
393. Нужный В. П., Савчук С. А. (2005). Алкогольная смертность и токсичность алкогольных напитков. Партнеры и конкуренты, 5, 18-26.
394. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 г.» http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf. Цит. 21.06.15.
395. Leon, D. A., et al. (2007). Hazardous alcohol drinking and premature mortality in Russia: a population based case-control study. *The Lancet*, 369(9578), 2001-2009. К сожалению доступность алкогольных суррогатов на основе крепкого этанола для россиян остается очень высокой. См. об этом.: Gil, A., Polikina, O., Koroleva, N., McKee, M., Tomkins, S., & Leon, D. A. (2009). Availability and characteristics of nonbeverage alcohols sold in 17 Russian cities in 2007. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33(1), 79-85..

396. O'Keefe, J. H., Bybee, K. A., Lavie, C. J. (2007). Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(11), 1009-1014.
397. Rogers R. G. et al. (2013) Nondrinker mortality risk in the United States. *Population Research and Policy Review*, 3(32), 325-352.
398. Widmer, R. J., Flammer, A. J., Lerman, L. O., Lerman, A. (2015). The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *The American Journal of Medicine*, 128(3), 229-238.
399. Britton, A., McKee, M. (2000). The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 54(5), 328-332.
400. Jonas, D. E. et al. (2014). Pharmacotherapy for Adults With Alcohol-Use Disorders in Outpatient Settings. *Comparative Effectiveness Reviews*, 134.
401. Rösner, S. et al. Acamprosate for alcohol dependent patients // Cochrane Review, 16 February 2011. http://www.cochrane.org/CD004332/ADDICTN_acamprosate-for-alcohol-dependent-patients
402. Paparrigopoulos, T., et al. (2011). Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: an open-label controlled study. *BMC Psychiatry*, 11(1), 41.
403. Jonas D. E. et al. (2014). Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 311(18), 1889-1900.
404. Patterson, K., Grenny, J. (2007). *Influencer: The power to change anything*. NY, etc.: Tata McGraw-Hill Education.
405. Boyd, J. N., Zimbardo, P. G. (2005). Time Perspective, Health, and Risk Taking. *Understanding Behavior in the Context of Time: Theory, Research, and Application*. A. Strathman and J. Joireman (eds). Pp. 85-107.
<http://www.timeperspective.com/Articles/TPHealthRiskTaking.pdf>
406. Walker, R. J., et al. (2012). Effect of diabetes fatalism on medication adherence and self-care behaviors in adults with diabetes. *General hospital psychiatry*, 34(6), 598-603.
407. Peyrot, M., McMurry Jr, J. F., Kruger, D. F. (1999). A biopsychosocial model of glycemic control in diabetes: stress, coping and regimen adherence. *Journal of Health and Social Behavior*, 141-158.
408. Campos, C. (2007). Addressing cultural barriers to the successful use of insulin in Hispanics with type 2 diabetes. *Southern Medical Journal-Birmingham Alabama*, 100(8), 812.
409. Powe, B. D., Finnie, R. (2003). Cancer fatalism: the state of the science. *Cancer nursing*, 26(6), 454-467.
410. Lewis, S. C., et al. (2001). Negative attitudes among short-term stroke survivors predict worse long-term survival. *Stroke*, 32(7), 1640-1645.
411. Sansbury, B., et al. (2014). Time perspective and medication adherence among individuals with hypertension or diabetes mellitus. *Patient education and counseling*, 95(1), 104-110.
412. Греннай Д., Свитцлер Э., Максфилд Д., Макмиллан Р. (2014) *Изменить все что угодно. 6 мощных инструментов для достижения любых целей*. М.: Эксмо.
413. Reardon S. (2015) Antibody drugs for Alzheimer's show glimmers of promise. *Nature* 523, 509–510.
414. Центр образовательных разработок московской школы управления Сколково. (2015). Российские образовательные онлайн-платформы. http://www.skolkovo.ru/public/media/documents/research/sedec/SKOLKOVO_SEDeC_RusOnline.pdf. Цит. 25.05.2015.
415. Малкова М. А., с соавт. (2010). Детерминанты репродуктивного поведения населения и факторы семейного неблагополучия: результаты панельных исследований. Отв. ред.: Л. Н. Овчарова. Вып. 211. М.: НИСП.
416. Березкин, Ю. Е. (2007). Происхождение смерти-древнейший миф. *Этнографическое обозрение*, (1), 70-89.
417. Scientists' open Letter on Aging Research. (2006). <http://www.imminst.org/cureaging/>. Cited on 27.05.2015.

www.sozd.org
info@sozd.org

При реализации проекта используются средства государственной поддержки, выделенные в качестве гранта в соответствии с распоряжением Президента Российской Федерации от 17.01.2014 № 11-рп и на основании конкурса, проведенного Общероссийской общественной организацией «Лига здоровья нации».