

medical provision of the road traffic safety to the all-European requirements taking into consideration the obligatory implementation of the quality standards into the system of the medical provision of the road traffic safety.

Keywords: *accident, road safety, quality standards.*

Впервые поступила в редакцию 13.05.2013 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

Обзорные статьи

Review Articles

УДК 612.67+616-053.9

БИОМЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ И АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

Шарипов К.О., Джайнакбаев Н.Т.

*Казахский Национальный Медицинский Университет им. С. Асфендиарова
Казахстанско-Российский Медицинский Университет
г. Алма-Ата, Казахстан; skamalidin@mail.ru*

Рассмотрены современные теории старения. Показано, что проблема старения является одной из самых важных и актуальных тем всего человечества. Проблемы старения и активного долголетия – это межотраслевая и междисциплинарная проблема, которая требует комплексного решения. Необходима разработка государственной политики и механизмов ее осуществления в области обеспечения активного долголетия; разработка законодательной базы; Создание инфраструктуры; Обеспечение информационной базы. Необходимо проведение углубленных научных исследований по ключевым проблемам старения населения и положения пожилых людей, осуществление мониторинга и выборочного социо-экономико-демографического анализа.

Ключевые слова: современные теории старения, активное долголетие

Введение

Общемировой прогнозируемый рост лиц старшего возраста предполагает увеличение нагрузки на службы здравоохранения и органов социальной защиты в связи с высокой потребностью старшего поколения в различных видах медико-социальной помощи, обусловленной множеством хронических заболеваний. Проблема пожилых определяется тем, что, занимая относительно небольшое место в составе населения, эта группа использует значительные медицинские, социальные и экономические ресурсы государства.

В настоящее время процесс старения населения комплексно не изучен и не получил всесторонней оценки. Существуют многочисленные теории старения.

Старение населения — это комплексный процесс взаимодействия генов и среды, регулируемый стрессом, метаболическими факторами и репродукцией, а также защитными системами на уровне клетки, ткани и организма.

Международный (Венский) план действий по проблемам старения является первым международным документом по проблемам старения, обеспечивающим руководство процессом осмысления и разработки стратегий и программ по проблемам старения. Он содействует региональному и международному сотрудничеству. Он содержит 62 рекомендации, касающиеся действий в области проведения научных исследований, сбора и анализа данных, профессиональной подготовки и образования, а также охваты-

вают следующие секторальные области: здравоохранение и питание; защита пожилых людей как потребителей; жилье и окружающая среда; семья; социальное обеспечение; обеспечение доходов и занятость; образование.

Таким образом, проблемы старения и активного долголетия – это межотраслевая и междисциплинарная проблема, которая требует комплексного решения, внедрения любых «ноу-хау» технологий в систему здравоохранения, это в свою очередь, не обеспечивает сиюминутного достижения долголетия населения, так как это длительный процесс, требующий анализа, мониторинга и внедрения нанобиотехнологий в систему здравоохранения.

Демографические и социально-психологические аспекты старения

В опубликованном докладе ООН о мировых демографических тенденциях сообщается, что общая численность населения в 2050 году достигнет 6,6 млрд. человек. При этом количество пожилых людей (старше 60 лет) в мире к этому году составит 2,5 млрд. человек (т.е. почти 38 % от общей численности населения).

Динамика старения населения различается в разных странах в зависимости от экономического и социального развития стран и от осуществляемой ими политики. Анализ демографических показателей многих европейских стран показывает устойчивые тенденции старения населения Европы. В целом страны в контексте старения населения можно разделить на три группы: с ускоренными темпами процесса старения населения (25 % пожилых людей к 2050 году) например Гонконг, Китай, Таиланд, Сингапур, Шри-Ланка, Новая Зеландия, Казахстан, Азербайджан, Грузия, Армения; со средними темпами (от 20 до 25 %), и с низкими темпами (20 %).

В течение всего XX века доля пожилых людей в общей численности населения Земли постоянно увеличивалась.

Ожидается, что эта тенденция сохранится и в XXI веке. Так, в 1950 году пожилые люди (лица в возрасте 60 лет и старше) составляли 8 % мирового населения, в 2000 году — уже 10 %, а в 2050 году, по прогнозам ООН, их доля достигнет 21 %. Еще два десятилетия назад казалось, что демографическое старение населения, т.е. увеличение доли пожилых в общей численности населения, свойственно исключительно развитым странам [1].

Больше всего проблемы старения скажется на расходах по пенсионному обеспечению и по программам здравоохранения, так как их бюджеты в полной мере зависят от возрастной структуры населения [2].

В большинстве стран мира старение снизу является наибольшим из двух факторов, а в постсоветских странах, включая Украину, — единственным. Например, на Украине старение населения частично компенсируется падением продолжительности жизни (с 71 года в 1989 году до 68 в 2005), как в связи с ухудшением медицинского обслуживания и увеличения социального неравенства, так и в связи с распространением эпидемии СПИДа и туберкулеза [3].

На фоне демографического старения многих стран возрастает актуальность исследования социальной активности пожилых людей. Особый интерес в этом плане представляет поиск путей активизации их социального поведения в связи с осознанием изменившейся роли пожилых людей, которые в настоящее время стали более активны, деятельны [4, 5].

Демографические процессы, характеризующиеся постарением населения, отмечаются во всем мире и во многих бывших союзных республиках. В восемнадцати из 20 стран мира с наибольшей долей пожилого населения, находящихся в Европейском регионе ВОЗ, люди старше 65 лет составляют в этих странах 13,3 % до 17,9 % населения. Средний возраст выхода на пенсию в этих государствах

составляет 65 лет.

Изучение значимости характерных для позднего возраста личностно негативных факторов, т.е. «утрат» в широком смысле, для развития разного рода нарушений психического здоровья у пожилых получило особенно интенсивное развитие в 70-90-е годы. Работы, посвященные анализу влияния на здоровье пожилых смены места проживания, роли изоляции и социальной поддержки [6] или значимости физического неблагополучия [7], положили начало целой серии исследований в этой области.

Наиболее бурно развивались исследования по проблеме «жизненных событий» (life events) и их связи с психологической ранимостью стареющей личности и состоянием психического здоровья в старости. Их стрессогенность изучалась в плане ожидаемости события, его нежелательности, а также требований, которое то или иное «событие» предъявляет к психологическим ресурсам личности, находящейся на разных этапах онтогенетического развития [8, 9]. Исследовалась в том числе каузальная связь жизненных событий с конкретными психическими заболеваниями, особое внимание при этом уделялось поздней депрессии [10], тревоге [11] и суицидальному поведению пожилых.

Почти все геронтопсихиатрические эпидемиологические исследования представили убедительные доказательства непрекращающегося роста численности психически больных пожилого возраста. В серии такого рода исследований было достоверно доказано, что выявляемость и официальная регистрация психической патологии в позднем возрасте, как ни в одном другом возрастном периоде, необычайно низка [12]. Исходя из этих данных наиболее адекватным методом аналитической эпидемиологии в геронтопсихиатрии являются популяционные исследования, основанные на сплошном обследовании ограниченных контингентов населения каких-либо территорий или репрезентативных выборок из населения

старших возрастов, проживающих на ограниченной территории.

Одной из основных проблем современной геронтопсихиатрии является проблема аффективных (депрессивных) расстройств [13]. Пристальное внимание к аффективным нарушениям позднего возраста обусловлено их высокой частотой в старших возрастных группах населения. По мнению А.С. Тиганова, увеличение частоты аффективных (в частности, депрессивных) состояний обусловлено как истинным ростом заболеваемости аффективными расстройствами, так и патоморфозом психических заболеваний, которые все чаще приобретают приступообразное течение, что, как правило, сопровождается развитием аффективной патологии.

В современных исследованиях пристальное внимание уделяется изучению связи между соматическим здоровьем и аффективными расстройствами в позднем возрасте. Эпидемиологические популяционные исследования свидетельствуют, что плохое соматическое здоровье является существенным фактором риска развития депрессивных расстройств у пожилых людей [14]. Частота депрессий у пожилых соматически больных колеблется от 15 до 45 % [15]. По данным М. Evans, депрессией страдает 30-70 % соматически больных пожилых людей. В частности, J. Valvanne и соавт., 1996, исследуя пожилое население Хельсинки (Финляндия), установили, что депрессивные расстройства в позднем возрасте тесно коррелируют с плохим зрением, недержанием мочи и болезнью Паркинсона.

Таким образом, приведенные данные подтверждают на разных методологических уровнях концепцию патогенетической значимости неблагоприятных средовых факторов для развития поздних функциональных психозов, а также психических расстройств иных регистров – непсихотического (пограничного) уровня и даже (по некоторым параметрам) – деменцией альцгеймеровского типа.

Различные теории старения населения

В результате проведенных клинических, демографических и эпидемиологических исследований были сформулированы теории, направленные на выявление основных причин и механизмов процесса старения. Значительная вариабельность, существующая в продолжительности жизни среди различных видов, указывает на генетическую составляющую механизма старения [16]. Это подтверждается и опытами на модельных организмах, так изменения в работе специфических генах может увеличивать продолжительность жизни нематод, дрозофил и мышей [17-19]. Однако биологические основы старения, также как и ключевые компоненты, до сих пор не выявлены. Тем не менее, было установлено, что процесс старения – это комплексный, мультифакторный процесс, в котором одновременно могут взаимодействовать несколько компонентов и тем самым влиять на различные функциональные уровни организма.

Все существующие на сегодняшний день теории старения можно объединить в несколько групп, наиболее часто встречаемые из которых программированные теории старения и теории ошибок. Согласно первой группе теорий старение зависит от биологического расписания этапов роста, развития и созревания. Данное расписание зависит от работы специфических генов, передачи сигналов на системы, за поддержание внутреннего гомеостаза и активацию стресс реакций. Теории ошибок постулируют, что старение является результатом накопления повреждений («ошибок») в ключевых клеточных компонентах и потери генетической целостности. Данные теории позволяют определить факторы среды, индуцирующие повреждения на различных уровнях организма [20, 21].

Основа современной эволюционной теории были заложены в 1950 годы. На ранних стадиях становления теории изучение базировалось целиком на

неэкспериментальных теоретических методах исследования. Позднее некоторые аспекты были частично подтверждены в экспериментах на лабораторных популяциях дрозофил и природных популяциях гуппи [22]. Установлено, что признаки раннего старения и долголетия проявляются в последующих поколениях биологических видов в определенных условиях среды. Более того, направление развития может быть предсказано теоретически. Так, например, отбор в сторону позднего деторождения наблюдается у долгоживущих особей, тогда как помещение животных в более жесткие условия среды приводит к повышению уровня смертности от внешних факторов и, как следствие, укорочению продолжительности жизни у последующих поколений [23].

Теория накопления мутаций, предложенная Р. Медавар, рассматривает старение, как побочный продукт естественного отбора [24]. Согласно данной теории, старение является неадаптивным признаком, поскольку естественный отбор является малоэффективным отношением признаков, не вносящих вклад в численность потомства. Так вероятность индивидуального воспроизводства является возрастом ассоциированным признаком, который достигает пика у половозрелых особей. С увеличением возраста данные показатели снижаются в силу увеличения вероятности смертности, как от внешних, так и от внутренних факторов. В подобных условиях естественный отбор против неблагоприятных мутаций, проявляющихся в раннем возрасте, действует жестче, поскольку приводит к снижению плодовитости. С другой стороны, мутации, проявляющиеся позднее, являются относительно нейтральными, поскольку не влияют на плодовитость особей и в этой связи они успешно передаются последующим поколениям [25].

Теория антагонистической плейотропии основывается на плейотропном действии генов. Так, предполагается что, гены, влияющие на повышенную плодовитость в раннем возрасте, могут не-

благоприятно действовать на более поздних жизненных этапах. Классическим примером плейотропного действия генов может служить ген, отвечающий за накопления кальция в костях, функции которого благоприятны на ранних этапах развития организма, так как снижают вероятность переломов костей, и проявляют негативные эффекты на более поздних этапах, так как повышают вероятность развития остеоартроза [26]. Другим примером данной теории является процесс репликативного старения, который участвует в подавлении опухолеобразования путем включения механизмов клеточного ареста. Установлено что, данный механизм отвечает за супрессию опухолевого роста в раннем возрасте, однако может способствовать канцерогенезу позднее, поскольку известно, что старые клетки могут стимулировать пролиферацию злокачественных новообразований [27].

Основы современной нейроэндокринной теории были сформулированы в 1954 году русским геронтологом Владимиром Дильманом. Согласно элевационной (онтогенетической) теории Дильмана старение обусловлено продолжающейся программой развития и действием факторов онтогенеза, которые наряду с развитием также приводят к старению. И поскольку процессы онтогенеза во многом генетически обусловлены, то, по мнению Дильмана, процесс старения также отличается идентичностью у всех особей вида [16].

Теория регуляции генов постулирует, что старение является результатом изменения экспрессии генов. Впервые предложенная в 1975 году Kanungo S.M., данная теория позднее была дополнена и расширена. Так, дестабилизация работы генов после полового созревания приводит к накоплению факторов, стимулирующих экспрессию «нежелательных» генов (онкогены) и/или подавлению работы положительных генов (гены супрессоры опухолевого роста) [28].

Молекулярно – генетические исследования возрастных транскрипционных

изменений позволили составить транскрипционный фингерпринт «нормального» старения [29]. Сравнивая полученные данные с данными экспериментальных работ по замедлению или ускорению старения, можно идентифицировать гены, изменение экспрессии которых, играет ключевую роль в процессах старения.

Изучения механизмов старения на модельных организмах, таких как *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila*, позволили выявить, по крайней мере, два консервативных механизма старения [30].

Первый путь включает работу гена *Sir2*, *NAD⁺*-зависимая гистоновая деацетилаза. Исследования последних лет показали, что сиртуины (*Sir2*) связаны с множеством физиологических процессов: регуляция метаболизма, репарация ДНК, ответные реакции на стресс, апоптоз, выживание и долголетие [31]. Также установлено, что сиртуины отвечают за спонтанное повышение физической активности у дрозофил после снижения калорий и эпигенетически регулируют функцию белка P53 в клетках человека [32]. У дрожжей *Sir2* необходим для подавления экспрессии трех локусов: локуса деления клеток, теломер и рибосомальной РНК. Было показано, что дополнительные копии гена *Sir2* способны увеличивать продолжительность жизни как *C. elegans*, так и дрозофилы. Однако механизмы действия гомологов *Sir2* на продолжительность жизни у млекопитающих остаются пока малоизученными. Известно, что белок SIRT1 человека обладает способностью деацетилировать последовательности генов p53, Ku70 и регулирует функции таких ацетилаз, как CBP/p300 [33].

Таким образом, увеличение продолжительности жизни в результате активации консервативных транскрипционных факторов в ответ на снижении специфических сигналов свидетельствует о ключевой роли регуляции экспрессии генов в старении. Понимание точных механизмов действия экспрессии генов на долголетие и старение поможет в со-

здании методов продления активного долголетия.

Теория клеточного старения/теория теломераз

Первые работы по определению способности клеток делиться вне организма были начаты в начале XX века. Исследования 1913 года эмбриональных фибробластов цыплят установили, что клетки соединительной ткани сохраняют способность к активному росту более 28 месяцев. Дальнейшее изучение этих же тканей показало способность к делению после 358 пассажей. Впоследствии автор утверждал, что используемые культуры фибробластов оставались активны и на протяжении 23 лет и были бессмертны. Несмотря на то, что более позднее были установлены четкие границы продолжительности жизни фибробластов *in vitro*, первые исследования имели огромное значение в развитии геронтологии [34].

Авторы показали, что продолжительность жизни человеческих диплоидных эмбриональных клеток равна 50 ± 10 делениям. Также, было установлено, что эмбриональные клетки обладают большим жизненным потенциалом в сравнении со зрелыми соматическими клетками [35].

Регенерация теломерных участков осуществляется при участии фермента теломеразы, избыточная работа которой, в свою очередь, также приводит к предотвращению клеточного старения и иммортализации клеток [36].

Установлено, что специализированные иммортализованные клетки, такие как стволовые, зародышевые и клетки Т-лимфоцитов экспрессируют чрезмерное количество теломеразы, что приводит к восстановлению длины теломер и/или снижает скорость их сокращения. Более того, было показано, что почти во всех раковых клетках наблюдаются механизмы активации теломеразы или другие пути удлинения теломер для предотвращения репликативного старения [37].

Ранние эксперименты на клеточных

культурах от доноров разных возрастов показали взаимосвязь между репликативным потенциалом и возрастом доноров. Так, было показано снижение потенциала роста и деления с увеличением возраста донора. Также было установлено, что организмы с короткой продолжительностью жизни обладают повышенным темпом старения клеток в сравнении с организмами с большей продолжительностью жизни [34].

Процессы клеточного старения могут также наблюдаться в ответ на стрессовые воздействия. В этой связи процессы клеточного старения можно разделить на репликативное старение и стресс-индуцированное клеточное старение [20].

Стресс индуцированное клеточное старение возникает в ответ на различные раздражители, включающие: 1) ДНК повреждения, 2) модификации в структуре гетерохромитина и 3) сильные митогенные сигналы возникающие в результате экспрессии онкогенов [27].

Исследования мышинных эмбриональных фибробластов (MEFs, *mouse embryonic fibroblasts*) показали, что повышение концентрации кислорода (20 %) приводит к активации программы стресс индуцированного старения, тогда как клетки культивируемые в условиях пониженного уровня O_2 (3 %) вообще не стареют. Известно, что MEFs отличаются специфической репликативной продолжительностью жизни: они вступают в фазу клеточного старения после 10-15 делений даже при наличии длинных теломерных участков. Полученные данные свидетельствуют о ключевой роли окислительного стресса в процессах старения клеток мышей *in vitro* и, вероятно, *in vivo* [38].

Следует отметить, что репликативное старение, вероятно, само по себе является причиной старения, поскольку данный механизм в значительной степени отвечает за конечное число делений клеток, обусловленное длиной теломер. С другой стороны, стресс индуцированные

механизмы являются ответной реакцией на стрессовые воздействия, в частности геномная нестабильность и повреждения ДНК. В этой связи СИС может являться клеточным ответом на возраст – ассоциированные молекулярные изменения, функция которых заключается в ускорении и усилении механизмов старения организма [20]. Следует подчеркнуть, что данная теория клеточного старения согласуется с другими теориями накопления повреждений (свободно радикальная теория старения и т.д.).

Свободно-радикальная теория старения

В 1956 году D.Harman предположил, что свободные радикалы, образующиеся в процессе аэробного дыхания, являются причиной накопления окислительного повреждения и приводят к старению и смерти. Открытие процессов образования гидроксил радикалов (ОН) в процессе радиолитического распада воды и выявление ОН в биологических системах, дало основание предположить, что генерация эндогенных радикалов кислорода происходит *in vivo* в результате ферментативных реакций при участии ионов металлов [39]. Выдвинутая гипотеза была подтверждена открытием фермента супероксид дисмутаза супероксида дисмутаза (СОД), что впоследствии стало убедительным доказательством важной роли АФК в биологических системах. Позднее была установлена сигнальная роль активных форм кислорода (АФК) в биологических процессах [40].

В настоящее время существуют многочисленные данные не только о вредных, но и о благоприятных механизмах действия АФК. Физиологические процессы, вовлекающие свободные радикалы и их метаболиты, включают регуляцию функций, контролируемых уровнем кислорода в клетке, усиление сигнализации от различных мембранных рецепторов, включение защитных антиоксидантных компонентов, регуляцию сосудистого тонуса и окислительно-восстановительного равновесия в клетке [41, 42]. В

настоящее время клиницисты уделяют особенное внимание исследованиям регуляции окислительно-восстановительных процессов в развитии различных патологических состояний и процессах старения [43].

Свободными радикалами принято называть молекулы, содержащие один и более неспаренных электронов. В состоянии покоя относительно неактивный кислород благодаря цепи метаболических преобразований может трансформироваться в высоко активные свободные радикалы. Свободные радикалы, такие как супероксид анион (O_2^-) и гидроксил радикал (ОН \cdot) могут образовываться в результате действия следующих ферментов: ферментов митохондриальной дыхательной цепи (комплекс III), ксантиноксидазы (ХО), липооксигеназы, NADPH оксидаз не-фагоцитарной природы (Noxs), гем-оксигеназы (НО), цитохром P450 и моно-оксигеназы [44]. Около 1-2 % кислорода, потребляемого митохондриями, может быть преобразован в O_2^- . Образованный O_2^- может вступать во взаимодействия с другими свободными радикалами и тем самым, запускать цепную реакцию генерации АФК. Присоединение дополнительного электрона приводит к формированию молекул пероксида водорода (H_2O_2), которые в присутствии свободных ионов металлов переменной валентности, таких как железо и медь, могут вступать в реакцию со свободным кислородом и образовывать очень реактивный гидроксил радикал (реакция Haber-Weiss-Fenton) [45].

Основными источниками свободных радикалов, таких как супероксид анион (O_2^-) и гидроксил радикал (ОН \cdot) являются ферменты митохондриальной дыхательной цепи (комплекс III), ксантиноксидазы (ХО), липооксигеназы, NADPH оксидаз не-фагоцитарной природы (Noxs), гем-оксигеназы (НО), цитохром P450, моно-оксигеназы и синтаза оксида азота (NOS) [46]. Известно, что NOS фермент использует L-аргинин в качестве субстрата и тетрагидробиоптерин (H_4B) в качестве кофактора для генерации оксида азота.

Однако в условиях недостаточности субстрата и ко фактора фермент переходит в «разобщенную» («uncoupled») форму и может вырабатывать значительное количество супероксид радикала, который взаимодействуя с NO может образовывать крайне токсичный пероксинитрит (ONOO⁻). ONOO⁻, будучи более стабильным, чем NO, может свободно диффундировать на относительно длинные расстояния и вызывать повреждение клеточных мембран, окисление липидов и нитевые разрывы ДНК [47].

Роль оксида азота в процессах старения

Оксид азота — двухатомная молекула, состоящая из атомов кислорода и азота связанных ковалентной связью. Молекула NO содержит непарный электрон на молекулярной орбите, благодаря которому оксид азота становится высокореактивным радикалом, и характеризуется способностью проникать через биологические мембраны и взаимодействовать с различными клеточными мишенями не нуждаясь в специфических транспортерах или рецепторах [46].

Уникальные биохимические свойства NO позволяют ему участвовать в различных биологических реакциях как цитопротекторного, так и цитотоксического характера. Биохимические реакции с участием оксида азота можно разделить на две категории: прямые и косвенные [48]. Под окислительным стрессом подразумевают повышение редокс-статуса молекул-мишеней. В свою очередь нитрозотивный стресс приводит к присоединению ионов NO⁺ к тиоловым группам, вторичным аминам или гидроксигруппам белков [44]. Предполагается, что отрицательные или положительные эффекты оксида азота могут во многом зависеть от степени окисления-восстановления NO. Восстановление NO супероксид радикалом может приводить к образованию токсических ионов пероксинитрита, тогда как окисление приводит к формированию ионов NO⁺, способных нитрозилировать белки и, тем самым,

повышать, либо снижать их биологическую активность [48].

Несмотря на то, что существует много данных о токсических эффектах оксида азота большинство из них являются результатом действия более реактивных производных NO нежели его самого. Так, например, взаимодействие относительно инертного оксида азота с реактивным супероксид анионом приводит к образованию высоко токсичного пероксинитрита (ONOO⁻), который является более эффективным в генерации гидроксил радикала и диоксида азота [49]. В физиологических условиях образование пероксинитрита отмечается на очень низком уровне и внутриклеточной антиоксидантной системы более чем достаточно для подавления токсических эффектов. Тем не менее даже незначительное повышение уровня супероксид радикала и оксида азота может значительно увеличить генерацию ONOO⁻ [50]. Длительное повышение внутриклеточной концентрации пероксинитрита может приводить к окислительному повреждению ключевых молекул, нарушению внутриклеточной сигнализации и клеточной смерти. Эксперименты на изолированных клетках показали, что супероксид радикал, пероксинитрит и другие формы АФК способны индуцировать смерть клеток миокарда, эндотелия, подавлять активность ферментов митохондриальной дыхательной цепи, вызывать повреждения ДНК, белков и липидов [46]. К числу наиболее быстрых реакций пероксинитрита относятся реакции взаимодействия с переходными металлами в активных центрах белков. Так пероксинитрит может модифицировать гемм содержащие белки, такие как гемоглобин, миоглобин, цитохром C и синтазу оксида азота [51]. Известно, что ONOO⁻ может вызывать «разобщение» фермента синтазы оксида азота путем окисления тиолатата цинка в структуре фермента и последующей потере иона цинка и нарушении сайта связывания кофактора тригидробиоптерина и субстрата L-аргинина и, тем самым, увеличивать

генерацию супероксид аниона и в последующем снижать биодоступность NO [52]. Возрастное изменение биодоступности и снижение концентрации оксида азота связывают с эндотелиальными нарушениями. Так некоторыми исследователями было установлено уменьшение экспрессии и активности фермента eNOS равно как и уменьшение экспрессии и активности основной мишени оксида азота растворимой гуанилатциклазы [53].

Возраст ассоциированное снижение экспрессии NOS и снижение концентрации внутриклеточного аргинина усиливает недостаточность NO, что приводит к ограничению кровоснабжения сердца, изменению в потреблении кислорода миокардом и усилению апоптоза эндотелиальных клеток [54].

Известно, также, что оксид азота играет двойственную роль в канцерогенезе. Так было установлено, что если в низких концентрациях оксид азота играет роль опухолевого супрессора, то высокие концентрации NO наоборот являются канцерогенными. Канцерогенный эффект оксида азота, вероятнее всего, связан с его способностью стимулировать ангиогенез в опухолевых тканях и вызывать пероксинитрит- опосредованные мутации ДНК [55]. Выявление пероксинитрит индуцированных повреждений ДНК в очагах воспаления свидетельствует о наличии взаимосвязи между процессами воспаления и опухолеобразования.

Таким образом, очевидно, что оксид азота и его производные играют важную роль в патофизиологии и процессах старения организма. В этой связи является целесообразным более детальное изучение механизмов образования и регуляции синтеза оксида азота.

Антиоксидантная система

АФК относятся к продуктам нормального клеточного метаболизма и при физиологических условиях не представляют опасности для организма. Вместе с тем, если происходит чрезмерное образование свободных радикалов, то при не-

достаточности систем антиоксидантной защиты развивается состояние окислительного стресса, чреватое накоплением внутриклеточных повреждений и старением. Имеются сообщения о повышенном уровне окисленных форм ДНК и белков у старых организмов. Так, накопление липофусцина, маркера перекисного окисления липидов, было показано во многих биологических видах, таких как нематоды, дрозофилы, пчелы, крысы и обезьяны. Более того, повышенное содержание липофусцина было обнаружено в клетках старых особей, где он занимал более половины объема клеток [56].

Согласно эпидемиологическим данным пищевые антиоксиданты являются ключевыми компонентами профилактики возраст – ассоциированных патологий. Глобальные исследования, также свидетельствуют о географическом и экономическом характере антиоксидантной недостаточности [57]. Было показано, что возрастное снижение иммунных функций организма поддается лечению экзогенными антиоксидантами и наличие индивидуальных различий в антиоксидантном и иммунном статусе, вероятно, ассоциировано с наследственными особенностями системы антиоксидантной защиты и иммунного ответа [58]. Однако многие аспекты генетических составляющих окислительно-восстановительного баланса остаются малоизученными и требуют дальнейшего исследования.

Генерация и детоксикация свободных радикалов организмом происходит на постоянной основе. Более того, определенный уровень АФК/АФА необходим для нормальной жизнедеятельности клетки. В физиологических условиях образование свободных радикалов находится в определенном сбалансированном состоянии с системой антиоксидантной защиты. Дисбаланс между свободными радикалами и системой антиоксидантов, образованной путем повышенной генерации АФК и/или нарушением в работе антиоксидантной защиты, приводит к окислительному/нитрозилирующему стрессу

и может стать причиной развития таких патологических состояний как атеросклероз, гипертония, диабет и т.д. [59].

Фармакогенетика — основа персонализированной медицины. Согласно многочисленным клиническим наблюдениям в больших выборках пациентов одни и те же лекарственные средства (ЛС) могут значительно различаться по эффективности и переносимости. Более того, у ограниченного числа больных они могут стать причиной серьезных патологических реакций, и даже смерти.

В 1957 году A. Motulsky предположил, что побочные реакции в ответ на лекарственные средства могут быть обусловлены генетическими особенностями ферментов, участвующих в метаболизме ЛС. Позднее в 1959 году F. Vogel ввел термин «фармакогенетика». Сначала изучение основных причин индивидуальной варибельности основывались на регистрации метаболитов и других факторов, влияющих на абсорбцию, распределение, биотрансформацию и выведение ЛС из организма с учетом анализа клинико-генеологического и близнецового методов [60]. Дальнейшее стремительное развитие методов молекулярной генетики создали предпосылки для проведения исследований в рамках «Проект Геном Человека» (Human Genome Project, HGP), в результате которых были идентифицированы более 20 000 генов человека. Полученные данные стали основой для развития «фармакогеномики»: отрасли науки, изучающей индивидуальные особенности в ответ на ЛС учитывая не только варибельность в многочисленных генах, но и взаимодействие генетических и средовых факторов [61].

Широко известно, что метаболизм лекарственных средств включает трансформацию препарата в водорастворимую и легко выводимую из организма форму, более того в процессе биотрансформации происходит переход компонентов лекарственного средства из проактивного состояния в активное и/или превращение компонентов в токсические метаболиты.

Процесс метаболизма лекарственных веществ состоит из 3 фаз: I фаза биотрансформации (модификация) включает процессы окисления, восстановления и гидролиза; во II фазе конъюгации происходит соединение с глюкуроновой или серной кислотой, ацетилирование, метилирование; III фаза – в фазе выведения метаболиты и конъюгаты проходят заключительные модификации и подвергаются экскреции [62].

В зависимости от статуса генетического полиморфизма людей, принимающих лекарственные препараты (метаболизаторы) можно разделить на 3 группы: «медленные» метаболизаторы, «экстенсивные» метаболизаторы и «ультра быстрые» метаболизаторы [63].

«Ультра быстрые» метаболизаторы – люди с повышенной скоростью метаболизма определенных препаратов. Генетически такие индивиды чаще всего являются гомозиготами и/или гетерозиготами по полиморфному аллелю, отвечающему за выработку сверх функционального фермента, или носителями дополнительных копий функциональных ферментов. Быстрый метаболизм лекарственных веществ не позволяет при стандартных дозах достичь его терапевтической концентрации в крови, поэтому доза лекарства для быстрых метаболизаторов должна быть выше, чем для «экстенсивных» метаболизаторов [63].

Таким образом, в связи с вышесказанным особую актуальность приобретает персонализированный подход к дозированию лекарственных веществ. Так дозирование лекарственных средств, основываясь на генетический статус пациента, позволит минимизировать побочные эффекты и повысить эффективность терапии. Поскольку настоящая Программа исследований ориентирована на оксидативную теорию старения и разработку модели активного долголетия, при выборе генов-кандидатов для анализа маркеров старения очень важно учитывать возможное участие генотипа в реакции организма на антиоксидантную терапию.

Заключение

Проблема старения является одной из самых важных и актуальных тем всего человечества. Процесс старения населения – явление, происходящее в настоящее время, быстро и масштабно во многих странах всех континентов.

Проблемы старения и активного долголетия – это межотраслевая и междисциплинарная проблема, которая требует комплексного решения, внедрения любых «ноу-хау» технологий в систему здравоохранения, это в свою очередь, не обеспечивает сиюминутного достижения долголетия населения, так как это длительный процесс, требующий анализа, мониторинга и внедрения нанобиотехнологий в систему здравоохранения

В отчете ООН по проблемам положения пожилого населения, четко выделены рекомендации по следующим направлениям:

- Разработка государственной политики и механизмов ее осуществления;
- Разработка законодательной базы;
- Создание инфраструктуры;
- Обеспечение информационной базы.

Информационная база необходима для всестороннего анализа процессов старения населения страны, определения возможных последствий для социально-экономического развития; разработки мероприятий, направленных на улучшение жизни пожилого населения. Прежде всего, необходимо проведение углубленных научных исследований по ключевым проблемам старения населения и положения пожилых людей, осуществление мониторинга и выборочного социо-экономико-демографического анализа.

Литература

- 1 Аканов А.А. Проблемы геронтологии в Казахстане -2008. — 268с.
- 2 Сафарова Г.Л. Старение городского и сельского населения России // Современные проблемы старения населения в мире: тенденции, перспективы, взаимоотношения между поколениями. — М.: МАКС Пресс, 2004. — С. 121–130.
- 3 Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетические аспекты старения // Успехи геронтологии. ООО «Эскулап», 2007. — Том 20, № 2. — С. 26-34.
- 4 Хавинсон В.Х. Старение эпифиза / В.Х. Хавинсон, А.Г. Голубев // Усп. геронтол. – 2002. – Вып. 9. – С. 67–72.
- 5 Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция репаративных процессов в органах иммунной системы при ускоренном старении / В.Х. Хавинсон, Н.С. Линькова, И.М. Кветной и др. // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2010. – Вып. 12/1, № 22 (93). – С. 57–61.
- 6 Григорьевских В.С. Соотношение эндогенных и экзогенных факторов в возникновении и течении психических расстройств при церебральном атеросклерозе // Журн. невропатол. и психиатр. – 2002.- Т.92, №3. – С. 96-98.
- 7 Жариков Н.М., Иванова А.Е., Юриков А.С. Факторы влияющие на состояние и динамику психического здоровья населения (структура знания и методология) // Журн. неврол. и психиатр. – 2006. – Т.96, №3. – С. 79-87.
- 8 Krause N. Stressors in salient social roles and well-being in later life // J.Gerontol. - 1994. — Vol.49, N 3. – P.137-148. Orell M.W., Davies A.D.M. Life events in the elderly // Internat. Rev. Psychiatry. -2004.- Vol.6. – P.59-72.
- 9 Калын Я.Б., Гаврилова С.И. Динамика показателей распространенности психических расстройств в население пожилого и старческого возраста (по данным клинико-эпидемиологических исследований населения старших возрастов на ограниченной территории Москвы) // Реформы службы психического здоровья: проблемы и перспективы. Материалы международной конференции 21 – 22 октября 1997 г. / Под ред. Ястребова В.С., Ротштейна В.Г. – М., 2007. – С. 181-189.
- 10 Hays J.C., Kasl S., Jacobs S. Past personal history of dysphoria, social support and psychological distress following conjugal bereavement // J. Amer. Geriat. Soc. – 194. Vol.42. – P.712-718.
- 11 Калын Я.Б., Соколова О.Н., Колыхапов И.В. и др. Лечебно-профилактическая психиатрическая помощь пожилым в муниципальном Центре социальной помощи // Соц. и клин. психиатр. – 2008. — №3. – С. 73-77.
- 12 Концевой В.А., Медведев А.В., Яковлева

- О.Б. Депрессии и старение // Депрессии и коморбидные расстройства / Под ред. Смулевича А.Б. – М., 2007. – С. 114-122.
- 13 Тиганов А.С. Эндогенные депрессии: вопросы классификации и систематики // Депрессии и коморбидные расстройства / Под ред. Смулевича А.Б. – М., 2007. – С. 12-26.
 - 14 Virvill P.W., Hall W.D., Stampfer H.G., Emmerson J.P. The prognosis of depression in old age // *Brit.J. Psychiatry.* -1991. – Vol.161. — P. 44-54.
 - 15 Davies A.D.M., Wilkinson S.J., Downes J.J. et al. Global ratings of stress in elderly // *Brit.J. Clin. Psychol.* -1989/ — Vol.27. – P. 79-180.
 - 16 Дильман В.М. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину). – Москва: Знание, 1982. – 208 с.
 - 17 Larsen P.L., Albert P.S., Riddle D.L. Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Genetics.* – 1995. – Vol.139(4). — P. 1567-1583.
 - 18 Orr W.C., Mockett R.J., Benes J.J., Sohal R.S. Effects of overexpression of copper-zinc and manganese superoxide dismutases, catalase, and thioredoxin reductase genes on longevity in *Drosophila melanogaster* // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278(29). — P. 26418-26422.
 - 19 Baba T., Shimizu T., Suzuki Y., Ogawara M., Isono K., Koseki H., Kurosawa H., Shirasawa T. Estrogen, insulin, and dietary signals cooperatively regulate longevity signals to enhance resistance to oxidative stress in mice // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280(16). — P. 16417-16426.
 - 20 Weinert B.T., Timiras P.S. Invited review: Theories of aging // *J Appl Physiol.* – 2003. — Vol. 95(4). — P. 1706-1716.
 - 21 Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Evolutionary theories of aging and longevity // *ScientificWorldJournal.* – 2002. – Vol. 2. — P. 339-356.
 - 22 Stearns S.C., Ackermann M., Doebeli M., and Kaiser M. (2000) Experimental evolution of aging, growth, and reproduction in fruitflies. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1997. — P. 3309–3313.
 - 23 Reznick D., Buckwalter G., Groff J., and Elder D. The evolution of senescence in natural populations of guppies (*Poecilia reticulata*): a comparative approach. // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Vol.36. — P. 791–812.
 - 24 Partridge L. Evolutionary theories of ageing applied to long-lived organisms // *Experimental Gerontology.* – 2001. — Vol.36. — P. 641-650.
 - 25 Gavrilov L.A., and Gavrilova N.S. The reliability theory of aging and longevity // *Theor. Biol.* – 2001. — Vol. 213(4). — P. 527–545.
 - 26 Le Bourg. A mini-review of the evolutionary theories of aging. Is it the time to accept them? // *Demogr. Res.* [Online]. – Vol. 4(1). — P. 1–28.
 - 27 Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M., Holt S.E., Chiu C.P., Morin G.B., Harley C.B., Shay J.W., Lichtsteiner S., and Wright W.E. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. // *Science.* – 1998. – Vol. 279. — P. 349-352.
 - 28 Kanungo M.S. Genes and aging // Cambridge University press. — 1994. — P.320.
 - 29 Zou S., Meadows S., Sharp L., Jan L.Y., and Jan Y.N. Genome-wide study of aging and oxidative stress response in *Drosophila melanogaster* // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – Vol.97. – P. 13726-13731.
 - 30 Jazwinski S.M. Aging and longevity genes / *Acta Biochim Pol.* — 2000. – Vol. 47(2). – P.269-279.
 - 31 Ha C.W., Huh W.K. The implication of Sir2 in replicative aging and senescence in *Saccharomyces cerevisiae* // *Aging (Albany NY).* – 2011. – Vol. 3(3). – P.319-324.
 - 32 Rahman S., Islam R. Mammalian Sirt1: insights on its biological functions // *Cell Communication and Signaling.* – 2011. – Vol. 9. – P.11.
 - 33 Polito L., Kehoe P.G., Forloni G., Albani D. The molecular genetics of sirtuins: association with human longevity and age-related diseases // *Int J Mol Epidemiol Genet.* — 2010. – Vol. 1(3). – P.214-225.
 - 34 Martin G.M. Cellular aging — clonal senescence. A review (Part I) // *Am J Pathol.* – 1977. – Vol. 89(2). – P. 484-512.
 - 35 Phipps S.M., Berletch J.B., Andrews L.G., Tollefsbol T.O. Aging cell culture: methods and observations // *Methods Mol Biol.* – 2007. – Vol. 371. – P. 9-19.
 - 36 Donate L.E., Blasco M.A. Telomeres in cancer and ageing // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2011. – Vol. 366(1561). – P. 76-84.
 - 37 Kong Y., Cui H., Ramkumar C., Zhang H. Regulation of senescence in cancer and

- aging // *J Aging Res.* – 2011. – Vol. 8. – P. 963172.
- 38 Parrinello S., Samper E., Krtolica A., Goldstein J., Melov S., Campisi J. Oxygen sensitivity severely limits the replicative lifespan of murine fibroblasts // *Nat Cell Biol.* — 2003. – Vol. 5(8). – P. 741-747.
- 39 Harman D. The aging process // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 1981. – Vol. 78. – P. 7124–7128.
- 40 Droge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function // *Physiol Rev.* — 2002. – Vol.82. — P. 147-195.
- 41 Ignarro L.J. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview // *J Physiol Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53(4 Pt 1). –P. 503-514.
- 42 Storz G., Tartaglia L.A., Ames B.N. Transcriptional regulator of oxidative stress-inducible genes: direct activation by oxidation // *Science.* – 1990. – Vol. 248. – P. 189–194.
- 43 Essick E.E., Sam F. Oxidative stress and autophagy in cardiac disease, neurological disorders, aging and cancer // *Oxid Med Cell Longev.* – 2010. – Vol. 3. – P. 168-177.
- 44 Yucel D., Senes M. et al. Oxidative/nitrosative stress in heart failure: a critical review // *Turk. J. Biochem.* — 2006. — Vol.31. — P. 86-95.
- 45 Green D.R., Reed J.C. Mitochondria and Apoptosis // *Science.* — 1998. — Vol.281. — P. 1309-1312.
- 46 Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol Rev.* – 2007. – Vol. 87(1). – P. 315-424.
- 47 Alvarez B., Radi R. Peroxynitrite reactivity with amino acids and proteins // *Amino Acids.* – 2003. – Vol. 25(3-4). – P. 295-311.
- 48 Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol Rev.* – 2007. Vol. 87(1). — P. 315-424.
- 49 Liaudet L., Vassalli G., Pacher P. Role of peroxynitrite in the redox regulation of cell signal transduction pathways // *Front Biosci.* – 2009. – Vol. 14. – P. 4809-14.
- 50 Channon K.M., Guzik T.J. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors // *J Physiol Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53(4 Pt 1). – P. 515-24.
- 51 Bartosz G. Peroxynitrite: mediator of the toxic action of nitric oxide // *Acta Biochim Pol.* – 1996. – Vol. 43(4). – P. 645-59.
- 52 Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // *Cardiovasc J Afr.* – 2012. – Vol. 23(4). – P. 222-31.
- 53 Vanhoutte P.M. Ageing and endothelial dysfunction // *Eur Heart J Suppl* 2002. – Vol. 4. – P. A8–A17.
- 54 Camici G.G., Shi Y., Cosentino F., Francia P., Lüscher T.F. Anti-aging medicine: molecular basis for endothelial cell-targeted strategies — a mini-review // *Gerontology.* — 2011. – Vol. 57(2). P. 101-8.
- 55 Fukumura D., Kashiwagi S., Jain R.K. The role of nitric oxide in tumour progression // *Nat Rev Cancer.* – 2006. – Vol. 6(7). – P. 521-34.
- 56 Orta E.A. Advances in age pigment research. *Arch. Gerontol // Geriatr.* — 1991. – Vol. 12. – P. 303–320.
- 57 Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. — Vol. 90. – P. 7915–7922.
- 58 Meydani S.N., Wu D., Santos M.S., Hayek M.G. Antioxidants and immune response in aged persons: overview of present evidence // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1995. – Vol. 62. — P. 1462–1476.
- 59 Durackova Z. Some current insights into oxidative stress // *Physiol Res.* — 2010. – Vol. 59(4). – P. 459-469.
- 60 Meyer U.A. Pharmacogenetics: the slow, the rapid, and the ultrarapid // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – V. 91. – N. 6. – P. 1983-1984.
- 61 Zeller T., Blankenberg S., Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease—an update 2011 // *Clin. Chem.* – 2012. – V. 58. – N. 1. – P. 92-103.
- 62 Meyer U.A. Overview of enzymes of drug metabolism // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* – 1996. V. 24. – N. 5. – P. 449-59.
- 63 Bakhouché H, Slanaw O. Pharmacogenetics in clinical practice // *Prague Med. Rep.* 2012. — V. 113. – N. 4. – P. 251-61.

References

- 1 A.A. Akanov Problems of Gerontology in Kazakhstan -2008. - 268s.
- 2 G..L Safarova Aging urban and rural population of Russia // *Modern problems*

- of an aging population in the world: trends, prospects, relationships between generations. - Moscow: MAKS Press, 2004. - S. 121-130.
- 3 Baranov V.S., Baranova E.V. Genetic aspects of aging // *Advances in Gerontology*. OOO "Aesculapius", 2007. - Volume 20, № 2. - S. 26-34.
 - 4 Havinson V.H. Aging epiphysis / VH Havinson, AG Golubev // *Phys. Gerantol.* - 2002. - Vol. 9. - S. 67-72.
 - 5 Havinson V.H. Peptide regulation of reparative processes in the organs of the immune system during accelerated aging / VH Havinson, NS Linkov, IM Kvetnoy etc. // *Scientific statements BSU. Series Medicine. Pharmacy.* - 2010. - Vol. 12/1, № 22 (93). - S. 57-61.
 - 6 Grigoryevskaya V.S. The ratio of endogenous and exogenous factors in the origin and course of mental disorders with cerebral arteriosclerosis // *Zh. Neuropathology. and psychiatrist.* - 2002. - T.92, № 3. - S. 96-98.
 - 7 Jarikov N.M., Ivanova A.E., Yurikov A.S. Factors influencing the state and dynamics of mental health (structure of knowledge and methodology) // *Zh. neurology. and psychiatrist.* - 2006. - T.96, № 3. - S. 79-87. Krause N. Stressors in salient social roles and well-being in later life // *J.Gerontol.* - 1994. — Vol.49, N 3. - P.137-148. Orell M.W., Davies A.D.M. Life events in the elderly // *Internat. Rev. Psychiatry.* -2004.- Vol.6. - P.59-72.
 - 8 Kalyn Ya.B., Gavrilova S.I. Dynamics of indicators rassprostranennosti mental disorders in the population of elderly (according to clinical and epidemiological studies of the older population in a limited area of Moscow) // *Reforms mental health services: problems and prospects. Materials of the International Conference on 21 - 22 October, 1997 / Ed. Yastrebova VS, Rothstein VG - M., 2007. - S. 181-189.*
 - 9 Hays J.C., Kasl S., Jacobs S. Past personal history of dysphoria, social support and psychological distress following conjugal bereavement // *J. Amer. Geriat. Soc.* - 194. Vol.42. - P.712-718.
 - 10 Kalyn Ya.B., Sokolova ON, Kolyhapov IV etc. Medical and preventive mental health care to elderly in municipal social assistance centers // *Soc. and the wedge. psychiatrist.* - 2008. - № 3. - S. 73-77.
 - 11 Kontsevoi V.A., Medvedev A.V., Yakovleva O.B. Depression and aging // *Depression and comorbid conditions / Ed. Smulevich AB - M., 2007. - S. 114-122.*
 - 12 Tiganov A.S. Endogenous depression: the classification and taxonomy // *Depression and comorbid conditions / Ed. Smulevich AB - M., 2007. - P. 12-26.*
 - 13 Virvill P.W., Hall W.D., Stampfer H.G., Emmerson J.P. The prognosis of depression in old age // *Brit.J. Psychiatry.* -1991. - Vol.161. — P. 44-54.
 - 14 Davies A.D.M., Wilkinson S.J., Downes J.J. et al. Global ratings of stress in elderly // *Brit.J. Clin. Psychol.* -1989/ — Vol.27. - P. 79-180.
 - 15 Дильман В.М. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину). - Москва: Знание, 1982. - 208 с.
 - 16 Larsen P.L., Albert P.S., Riddle D.L. Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Genetics.* - 1995. - Vol.139(4). — P. 1567-1583.
 - 17 Orr W.C., Mockett R.J., Benes J.J., Sohal R.S. Effects of overexpression of copper-zinc and manganese superoxide dismutases, catalase, and thioredoxin reductase genes on longevity in *Drosophila melanogaster* // *J Biol Chem.* - 2003. - Vol. 278(29). — P. 26418-26422.
 - 18 Baba T., Shimizu T., Suzuki Y., Ogawara M., Isono K., Koseki H., Kurosawa H., Shirasawa T. Estrogen, insulin, and dietary signals cooperatively regulate longevity signals to enhance resistance to oxidative stress in mice // *J Biol Chem.* - 2005. - Vol. 280(16). — P. 16417-16426.
 - 19 Weinert B.T., Timiras P.S. Invited review: Theories of aging // *J Appl Physiol.* - 2003. — Vol. 95(4). — P. 1706-1716.
 - 20 Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Evolutionary theories of aging and longevity // *ScientificWorldJournal.* - 2002. - Vol. 2. — P. 339-356.
 - 21 Stearns S.C., Ackermann M., Doebeli M., and Kaiser M. (2000) Experimental evolution of aging, growth, and reproduction in fruitflies. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1997. — P. 3309–3313.
 - 22 Reznick D., Buckwalter G., Groff J., and Elder D. The evolution of senescence in natural populations of guppies (*Poecilia reticulata*): a comparative approach. // *Exp. Gerontol.* - 2001. - Vol.36. — P. 791–812.
 - 23 Partridge L. Evolutionary theories of ageing

- applied to long-lived organisms // *Experimental Gerontology*. – 2001. — Vol.36. — P. 641-650.
- 24 Gavrilov L.A., and Gavrilova N.S. The reliability theory of aging and longevity // *Theor. Biol.* – 2001. — Vol. 213(4). — P. 527–545.
- 25 Le Bourg. A mini-review of the evolutionary theories of aging. Is it the time to accept them? // *Demogr. Res.* [Online]. – Vol. 4(1). — P. 1–28.
- 26 Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M., Holt S.E., Chiu C.P., Morin G.B., Harley C.B., Shay J.W., Lichtsteiner S., and Wright W.E. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. // *Science*. – 1998. – Vol. 279. — P. 349-352.
- 27 Kanungo M.S. *Genes and aging* // Cambridge University press. — 1994. — P.320.
- 28 Zou S., Meadows S., Sharp L., Jan L.Y., and Jan Y.N. Genome-wide study of aging and oxidative stress response in *Drosophila melanogaster* // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2000. – Vol.97. – P. 13726-13731.
- 29 Jazwinski S.M. Aging and longevity genes // *Acta Biochim Pol.* — 2000. – Vol. 47(2). — P.269-279.
- 30 Ha C.W., Huh W.K. The implication of Sir2 in replicative aging and senescence in *Saccharomyces cerevisiae* // *Aging (Albany NY)*. – 2011. – Vol. 3(3). – P.319-324.
- 31 Rahman S., Islam R. Mammalian Sirt1: insights on its biological functions // *Cell Communication and Signaling*. – 2011. – Vol. 9. – P.11.
- 32 Polito L., Kehoe P.G., Forloni G., Albani D. The molecular genetics of sirtuins: association with human longevity and age-related diseases // *Int J Mol Epidemiol Genet.* — 2010. – Vol. 1(3). – P.214-225.
- 33 Martin G.M. Cellular aging — clonal senescence. A review (Part I) // *Am J Pathol.* — 1977. – Vol. 89(2). – P. 484-512.
- 34 Phipps S.M., Berletch J.B., Andrews L.G., Tollefsbol T.O. Aging cell culture: methods and observations // *Methods Mol Biol.* — 2007. – Vol. 371. — P. 9-19.
- 35 Donate L.E., Blasco M.A. Telomeres in cancer and ageing // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* — 2011. – Vol. 366(1561). — P. 76-84.
- 36 Kong Y., Cui H., Ramkumar C., Zhang H. Regulation of senescence in cancer and aging // *J Aging Res.* — 2011. – Vol. 8. — P. 963172.
- 37 Parrinello S., Samper E., Krtolica A., Goldstein J., Melov S., Campisi J. Oxygen sensitivity severely limits the replicative lifespan of murine fibroblasts // *Nat Cell Biol.* — 2003. – Vol. 5(8). — P. 741-747.
- 38 Harman D. The aging process // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 1981. – Vol. 78. — P. 7124–7128.
- 39 Droge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function // *Physiol Rev.* — 2002. – Vol.82. — P. 147-195.
- 40 Ignarro L.J. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview // *J Physiol Pharmacol.* — 2002. — Vol. 53(4 Pt 1). —P. 503-514.
- 41 Storz G., Tartaglia L.A., Ames B.N. Transcriptional regulator of oxidative stress-inducible genes: direct activation by oxidation // *Science*. — 1990. – Vol. 248. — P. 189–194.
- 42 Essick E.E., Sam F. Oxidative stress and autophagy in cardiac disease, neurological disorders, aging and cancer // *Oxid Med Cell Longev.* — 2010. – Vol. 3. — P. 168-177.
- 43 Yucel D., Senes M. et al. Oxidative/nitrosative stress in heart failure: a critical review // *Turk. J. Biochem.* — 2006. — Vol.31. — P. 86-95.
- 44 Green D.R., Reed J.C. Mitochondria and Apoptosis // *Science*. — 1998. — Vol.281. — P. 1309-1312.
- 45 Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol Rev.* — 2007. — Vol. 87(1). — P. 315-424.
- 46 Alvarez B., Radi R. Peroxynitrite reactivity with amino acids and proteins // *Amino Acids.* — 2003. — Vol. 25(3-4). — P. 295-311.
- 47 Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol Rev.* — 2007. Vol. 87(1). — P. 315-424.
- 48 Liaudet L., Vassalli G., Pacher P. Role of peroxynitrite in the redox regulation of cell signal transduction pathways // *Front Biosci.* — 2009. – Vol. 14. — P. 4809-14.
- 49 Channon K.M., Guzik T.J. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors // *J Physiol Pharmacol.* — 2002. — Vol. 53(4 Pt 1). — P. 515-24.
- 50 Bartosz G. Peroxynitrite: mediator of the toxic action of nitric oxide // *Acta Biochim Pol.* — 1996. – Vol. 43(4). — P. 645-59.

- 51 Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // *Cardiovasc J Afr.* – 2012. – Vol. 23(4). – P. 222-31.
- 52 Vanhoutte P.M. Ageing and endothelial dysfunction // *Eur Heart J Suppl* 2002. – Vol. 4. – P. A8–A17.
- 53 Camici G.G., Shi Y., Cosentino F., Francia P., Lüscher T.F. Anti-aging medicine: molecular basis for endothelial cell-targeted strategies — a mini-review // *Gerontology.* — 2011. – Vol. 57(2). P. 101-8.
- 54 Fukumura D., Kashiwagi S., Jain R.K. The role of nitric oxide in tumour progression // *Nat Rev Cancer.* – 2006. – Vol. 6(7). – P. 521-34.
- 55 Orta E.A. Advances in age pigment research. *Arch. Gerontol // Geriatr.* — 1991. – Vol. 12. – P. 303–320.
- 56 Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. — Vol. 90. – P. 7915–7922.
- 57 Meydani S.N., Wu D., Santos M.S., Hayek M.G. Antioxidants and immune response in aged persons: overview of present evidence // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1995. – Vol. 62. — P. 1462–1476.
- 58 Durackova Z. Some current insights into oxidative stress // *Physiol Res.* — 2010. – Vol. 59(4). – P. 459-469.
- 59 Meyer U.A. Pharmacogenetics: the slow, the rapid, and the ultrarapid // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – V. 91. – N. 6. – P. 1983-1984.
- 60 Zeller T., Blankenberg S., Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease-an update 2011 // *Clin. Chem.* – 2012. – V. 58. – N. 1. – P. 92-103.
- 61 Meyer U.A. Overview of enzymes of drug metabolism // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* – 1996. V. 24. – N. 5. – P. 449-59.
- 62 Bakhouché H, Slanash O. Pharmacogenetics in clinical practice // *Prague Med. Rep.* 2012. — V. 113. – N. 4. – P. 251-61.

Резюме

**БИМЕДИЧНІ І СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ
СТАРІННЯ І АКТИВНОГО ДОВГОЛІТТЯ**

Шаріпов К.О., Джайнакбаєв Н.Т.

Були розглянуті сучасні теорії старіння. Показано, що проблема старіння є

однією з найбільш важливих і актуальних тем всього людства. Проблеми старіння і активного довголіття - це міжгалузева і міждисциплінарна проблема, яка потребує комплексного вирішення. Необхідна розробка державної політики та механізмів її здійснення в області забезпечення активного довголіття; розробка законодавчої бази; створення інфраструктури; забезпечення інформаційної бази. Необхідно проведення поглиблених наукових досліджень з ключових проблем старіння населення і становища літніх людей, здійснення моніторингу та вибіркового соціо-економіко-демографічного аналізу.

Ключові слова: сучасні теорії старіння, активне довголіття

Summary

**BIOMEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF
AGING AND LONGEVITY OF ACTIVE**

Sharipov K.O., Dzhaynakbaev N.T.

Kazakh National Medical University. S. Asfendiarova

Kazakh-Russian Medical University

Alma-Ata, Kazakhstan; skamalidin@mail.ru

Modern theories of aging were examined. Shown that the problem of aging is one of the most important and relevant topics of all mankind. Challenges of aging and active aging - is intersectoral and interdisciplinary problem that requires a comprehensive solution. Necessary to develop public policies and mechanisms for its implementation in the field of active aging; development of the regulatory framework; Creation of infrastructure; Providing information base. Necessary to conduct in-depth research on the key issues of aging and older people, and selective monitoring of socio-economic and demographic analysis.

Keywords: modern theories of aging, active longevity

Впервые поступила в редакцию 28.01.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования