

УДК 577.1:615.27:612.015.36:613.98

"Современные биохимические подходы к созданию геропротекторов"

Е. С. Уколова

Оренбургский государственный университет (460000, Россия, Оренбург, ул. Советская 6, ОрГМУ, факультет лечебное дело)

Ученые,разрабатывающие геропротекторы, верят, что их успех позволит не только помочь миллионам людей в борьбе со старостью и болезнями, но и откроет новый этап в развитии современной российской медицины.

Ключевые слова: В. П. Скулачев, В. Х. Хавинсон, Рассел Райтер, геропротекторы.

UDK 577.1:615.27:612.015.36:613.98

"Modern biochemical approaches to the development of geroprotectors"

E. S. Ukolova

Orenburg state University (460000, Russia, Orenburg, Sovetskaya street 6, Orga, faculty of medicine)

Scientists developing geroprotectors believe that their success will not only help millions of people in the struggle with old age and disease, but will also open a new stage in the development of modern Russian medicine.

The Key words: V. P. Skulachev, V. H. havinson, Russell Reiter, geroprotectors.

С развитием цивилизации человеку удавалось одну за другой побеждать основные причины смерти: холод, голод, инфекционные болезни. За последнее столетие продолжительность жизни людей увеличилась вдвое. Но сегодня дожить до глубокой старости в добром здравии нам мешают другие заболевания, например, онкологические, сердечно-сосудистые, нейродегенеративные.

Многие изобретения, без которых человечество не представляет себе жизни сегодня, были созданы и внедрены в практику в XX в. (электричество, автомобиль, самолет, телевидение, компьютеры, полет в космос). Столь же кардинальные шаги были сделаны и в биологии, которая превратилась из описательной науки в экспериментальную и инженерную область — появилась возможность направленного изменения свойств живых существ. Были сделаны многие открытия, например, установлен механизм наследственности и расшифрован генетический код, создана генная инженерия, «прочтен» геном человека,

разработаны методы клеточной инженерии, клонирования и многое другое. Благодаря этим достижениям биологии удалось вооружить медицину средствами против многих опаснейших болезней.

Однако есть одна важнейшая область, в которой прошлому веку похвастаться, в сущности, нечем. Это борьба со старением. В отличие от любого другого заболевания (допустим, что старость — это тоже болезнь) старению подвержено все человечество. По достижении определенного возраста каждый человек начинает медленно «угасать»: ослабевают мышцы, падает иммунитет, ослабевают зрение, память, уменьшается выносливость. Что это, если не признаки какого-то системного заболевания? В конце концов, один из этих симптомов старения прогрессирует настолько, что организм уже больше не может сопротивляться недугу и умирает.

На сегодняшний день не найдено каких-либо конкретных веществ, которые будут существенно замедлять, останавливать или поворачивать вспять процесс старения организма человека. Проблема борьбы со старением осложняется тем, что до сих пор нет общепринятого определения процесса старения, а также отсутствуют нормы биомаркеров, характеризующих скорость этого процесса. В настоящее время установлено, что к числу веществ, которые могут положительно влиять на продолжительность жизни, относятся антиоксиданты, хелатные агенты, латилогены (вещества препятствующие образованию сшивок, например, молекул коллагена в соединительной ткани) адаптогены, нейротропные препараты, ингибиторы MAO, глюкокортикоиды, половые гормоны, гормон роста, мелатонин, препараты эпифиза, ингибиторы биосинтеза белка, антидиабетические средства, тимические гормоны, иммуномодуляторы и энтеросорбенты, а также миметики супероксиддисмутазы и каталазы. Многие натуральные пищевые добавки и синтетические препараты, особенно некоторые антиоксиданты, витамины, гормоны стали широко использовать в качестве геропротекторов. Однако, для большинства из этих препаратов не доказана полностью их способность увеличивать продолжительность жизни.

Начиная с 1970 гг., в мире происходит «фармакологический бум». Созданием новых лекарств занимаются транснациональные корпорации, вкладывающие огромные средства в разработку лекарств и биомедицинских технологий. Чем опаснее заболевание, чем больший процент людей ему подвержен, тем больший рынок будет иметь лекарство и тем охотнее компании идут на его разработку. Почему же фармакологические гиганты до сих пор обходили вниманием самый распространенный и опасный недуг — старость?

Среди причин, не позволивших до сих пор разработать «истинные» геропротекторы – отсутствие средств, предоставляющих возможность надёжно идентифицировать их эффект в эксперименте.

Вместе с тем, разработка нового препарата может занять 5, 10, 15 лет и сопряжена с большими рисками — например прекрасные результаты на животных совершенно не гарантируют, что препарат не окажется бесполезным для людей, или не будет обладать нежелательными побочными эффектами, делающими его применение невозможным. Поэтому, принимая решение об инвестировании средств в разработку нового лекарства, компания должна быть уверена в том, что предлагаемый подход к борьбе с заболеванием имеет шансы на успех.

Однако академик РАН, директор Научно-исследовательского института физико-химической биологии МГУ, Владимир Петрович Скулачев утверждает, что уже сейчас существуют лекарства, которые позволяют, если не полностью остановить процесс старения, то хотя бы продлить человеку жизнь. Под руководством российских ученых был разработан ряд инновационных препаратов, один из которых уже дошел до испытаний в нашей стране.

Еще в 70-х годах Дэнхем Харман в США, и академик Николай Эммануэль в СССР выдвинули гипотезу, что одной из основных причин старения являются свободные радикалы, которые повреждают наши клетки, ткани и биомолекулы. Причем, свободные радикалы мы производим сами своими клетками, а точнее митохондриями – частями клетки, ответственными за получение энергии из кислорода и питательных веществ. Некоторое количество свободных радикалов нашему организму необходимо – они защищают его от инфекций, выполняют некоторые сигнальные функции. Но «излишек» радикалов крайне вреден для клеток, тканей, органов и всего организма. Чем человек становится старше, тем больше продуцируется у него в организме свободных радикалов.

Теория Скулачева заключается в том, что человек – это машина, которая выполняет приказы генома. Организованный процесс старения – одна из них. Его можно отменить и сделать так, чтобы человек умирал через определенное количество лет, не старея.

Поскольку наши митохондрии производят больше свободных радикалов, чем нужно, то чтобы отменить старение, нужно убрать избыток свободных радикалов, образующийся в митохондриях.

Давно известно, что со свободными радикалами борются антиоксиданты. Однако, почему же такие мощные антиоксиданты, как витамин С, Е и другие никак не влияют на старение? Проблема в том, что антиоксиданты должны попасть именно в митохондрии.

Команда академика Скулачева научилась доставлять эти вещества в митохондрии с точностью до нанометра. Для этого используются липофильные катионы – «вещества-призраки», проникающие через любые оболочки в митохондрии. К липофильным катионам можно прикрепить необходимый антиоксидант, который и будет доставлен прямо по назначению. Именно липофильные катионы, которые и стали своеобразным «паровозом» для доставки антиоксидантов в митохондрии, и были названы «ионами Скулачева». Причем такое название было предложено в 1974 году американским биохимиком Дэвидом Грином.

Только в 2004 году группой академика Скулачева было синтезировано вещество SkQ1, в котором «ионы Скулачева» выполняли свою функцию по доставлению в митохондрии растительного антиоксиданта пластохинона. Одним из факторов очень высокой активности этого вещества является способность его к «регенерации», то есть, находясь в митохондрии оно способно многократно восстанавливаться, сохраняя при этом свои антиоксидантные функции. Благодаря этому, SkQ1 эффективен даже в наномолярных концентрациях. Именно на основе данного вещества производят лекарственные препараты. С помощью глазных капель SkQ1 сам Владимир Петрович вылечил себе катаракту и нормализовал глазное давление!

Как утверждает кандидат биологических наук Максим Скулачев, сын Владимира Скулачева, то, что вещество было синтезировано, и то, что оно было активно, стало понятно сразу. Но вот, для того чтобы узнать против каких болезней его можно использовать, необходимо было провести множество испытаний.

Был проведен и еще один успешный эксперимент, который показал, что при введении SkQ1 животным, их можно избавить от острой почечной недостаточности – заболевания, которое случается при массивных травмах, инсульте, инфаркте миокарда, нарушениях проводимости и сократимости сердца и т.п. Причем, для этого было достаточно однократного введения вещества SkQ1. В результате функциональные параметры почки не улучшались, однако мыши выживали. Владимир Петрович предполагает, что вещество, видимо, действовало не на почку, а на что-то другое. Именно на основе SKQ1 сейчас делают лекарственные препараты, которые в настоящее время проходят ветеринарные, клинические и медицинские испытания. Последние – это очень дорогостоящий и долгий процесс.

Ученые, работающие над проектом, верят, что их успех позволит не только помочь миллионам людей в борьбе со старостью и болезнями, но и откроет новый этап в развитии современной российской медицины.

Рассел Райтер преподает и работает в Научном Центре Здоровья, расположенном в городе Сан Антонио, в Соединенных Штатах. Он является обладателем многочисленных наград, в том числе Президентской Премии Выдающихся Ученых (Presidential Distinguished Scholar Award). Научные интересы доктора Райтера направлены на исследование свободнорадикальных аспектов процессов старения и их участия в процессах апоптоза, некроза и дегенерации нейрональных клеток. Как и прочие исследователи, он не обходит стороной процессы окисления ДНК, белков, жирных кислот.

Особая антиоксидантная роль в работах Райтера отводится мелатонину, основному гормону эпифиза (шишковидного тела) головного мозга. Мелатонин нейтрализует разрушительные последствия окислительных процессов, обладая антиоксидантной активностью. Мелатонин, наряду с другими его функциями, способен связывать свободные радикалы, в том числе образующиеся при перекисном окислении липидов гидроксильных радикалов, и экзогенные канцерогены.

Кроме того, он активизирует глутатионпероксидазу — фактор защиты организма от свободнорадикального повреждения.

Доктор Райтер считает, что с возрастом мы становимся более чувствительными к свободным радикалам из-за снижения выбросов мелатонина. В лаборатории Райтера показали, что окислительный стресс участвует в патогенезе абструктивного апноэ сна, а инъекции мелатонина могут помочь в борьбе с этими процессами. Пациенты с данными отклонениями обычно страдают периодической гипоксией и нейропсихологическими отклонениями. У крыс, которые подвергались периодической гипоксии и которым ежедневно инъецировали мелатонин, наблюдалась повышенная экспрессия медиаторов воспаления и антиоксидантных ферментов, включая глутатионпероксидазу.

Таким образом, мелатонин является перспективным средством для замедления и устранения нейродегенеративных повреждений мозга, вызванных окислительным стрессом. Дополнительный плюс - его относительно низкая, по мнению большинства ученых, токсичность. Вещество относительно легко проникает через тканевые барьеры, такие, как, например, гематоэнцефалический барьер, легко проникает через клеточные мембраны внутрь клеток.

Теперь необходимо детально исследовать, каким образом можно применять мелатонин при лечении таких возрастных нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Паркинсона и Альцгеймера. Известно, что пациенты, страдающие болезнью Альцгеймера, имеют низкий уровень мелатонина и повышенное содержание свободных радикалов, что

может приводить к разрушению нервных клеток, характерному для данной болезни. В общем случае, не смотря на то, что мелатонин уже применяется в клинической практике (для лечения депрессии, бессонницы и др.), наличие и сила его побочных эффектов до сих пор мало исследованы. Требуется дополнительные клинические испытания, в том числе изучение взаимодействия препарата с другими медикаментами.

В работах лаборатории Райтера используются масс-спектрометрия и ЭПР-спектроскопия, ядерный магнитный резонанс, высокоэффективная жидкостная хроматография, современные биохимические и молекулярно-биологические методы.

В область планируемых исследований Райтера также входит исследование мелатонина, полученного из растительных организмов (фитомелатонина). Известно, что мелатонин содержат не только организмы животных, но и растения и одноклеточные. Так же как и человеческий организм, растения вырабатывают мелатонин, который регулирует их суточные биоритмы: движение листьев и цветов в ночное время, рост и развитие растения, созревание плодов и семян. Кроме того, мелатонин обеспечивает растениям необходимую антиоксидантную защиту от солнечных лучей и других атмосферных влияний. Соединение может быть выделено в больших количествах из таких растений, как овес, тысячелистник, шалфей и др.

Таким образом, по мнению группы Райтера, дальнейшие исследования мелатонина должны быть в первую очередь направлены на:

- 1) Молекулярные механизмы передачи сигнала от мелатонина и его метаболитов при их индукции генной экспрессии антиоксидантных ферментов;
- 2) Изучение уровня мелатонина в различных тканях и клетках организма;
- 3) Изучение структурных модификаций мелатонина;
- 4) Изучение уровня мелатонина (фитомелатонина) и его метаболитов у различных видов растений.
- 5) Клинические испытания с использованием мелатонина, направленные на борьбу с возрастными заболеваниями (болезнь Альцгеймера и Паркинсона, инсульт и болезни сердца), принимая во внимание его антиоксидантную активность.

Доктор медицинских наук, Владимир Хацкелевич Хавинсон, является директором Санкт-Петербургского Института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН. Область его научной деятельности - применение пептидов, полученных из

экстрактов различных органов (тимуса, мозга, печени) в терапевтических целях, в частности, для профилактики преждевременного старения.

По мнению Хавинсона, одной из причин старения нашего организма является постепенное накопление различных нарушений обмена веществ. Короткие пептиды или пептидные биорегуляторы, состоящие из 2-3-4 аминокислот, регулируют обмен веществ на клеточном уровне и дают им возможность работать в молодом и здоровом организме. Ученый основал новое научное направление - биорегулирующую терапию, им создан и внедрен в практику здравоохранения целый ряд пептидных биорегулирующих препаратов (цитомедины, цитамины, исследуется роль эпیتالамина, вилонана).

Синтезированный учеными института белок эпیتالон, синтетический аналог эпیتالамина, уже был испытан на многих животных. Показано, что эпیتالамин увеличивает синтез мелатонина эпифизом крыс, улучшает иммунологические показатели у крыс и мышей, обладает противораковыми эффектами, стимулирует антиоксидантную защиту, а также восстанавливает репродуктивную функцию у старых крыс. Эти результаты сочетаются со способностью эпیتالамна к увеличению продолжительности жизни крыс, мышей и плодовых мушек.

У людей при длительном применении эпیتالамина снижался функциональный возраст и уменьшалась степень старения сердечно-сосудистой системы, повышалась физическая работоспособность. Через 12 лет число умерших пожилых людей, принимавших эпیتالамин, было на 28% меньше, чем в контрольной группе, несмотря на одинаковую базисную терапию. У больных, получавших эпیتالамин, заболеваемость сердечно-сосудистой системы в 2 раза реже приводила к смерти, в 2 раза реже развивались сердечная недостаточность и простудные заболевания. Исследователи особо подчеркивают, что применение эпیتالона не дает побочных эффектов в виде злокачественных образований.

«Старение – это снижение синтеза белка, – говорит профессор Хавинсон, – при прицельном введении пептидов восполняется их дефицит, восстанавливается синтез белка, что препятствует возрастному накоплению изменений, которые определяют переход организма к увяданию. Ни в одном случае не наблюдалось аллергических реакций, побочных явлений. Несомненно, за низкомолекулярными белками огромное будущее».

Клиническое изучение пептидных биорегуляторов в течение 30 лет позволило выделить несколько аспектов их применения:

Первый – замедление темпов старения и увеличение продолжительности жизни. В эксперименте длительное введение пептидных биорегуляторов (тималина и эпیتالамина)

мышам, крысам и дрозофилам увеличивало продолжительность их жизни на 30–40%. Репродуктивная функция у подопытных животных также сохранялась дольше. У пациентов среднего и пожилого возраста, получавших препараты пептидных биорегуляторов на протяжении 14–20 лет, происходило восстановление показателей нейроэндокринной и иммунной систем.

Второй аспект – использование пептидных биорегуляторов у практически здоровых людей с целью профилактики возрастных изменений, формирующих условия для развития патологии. "Уже в тридцатилетнем возрасте стоит задуматься о продолжительности и качестве своей жизни. Задуматься, и принять превентивные меры."

Третий аспект – назначение пептидных биорегуляторов при различных заболеваниях лицам среднего и пожилого возраста. Применение препаратов тимуса и эпифиза у людей старших возрастных групп способствовало восстановлению уровня мелатонина (который, как уже говорилось, с возрастом снижается), показателей антиоксидантной защиты, иммунной, эндокринной и сердечнососудистой систем, функции мозга.

Считается перспективным более глубокое и детальное исследование данных областей применения препаратов.

Эпиталамин и другие биорегуляторы уже сейчас применяются в клинике, для улучшения зрения, лечения сахарного диабета и др., однако потенциал соединений, по мнению Хавинсона, значительно выше.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод что, дальнейший прогресс современной профилактической медицины невозможен без принципиального изменения подхода к охране здоровья и увеличению продолжительности жизни человека. В условиях бурной индустриализации, урбанизации и нарастающего загрязнения окружающей среды можно надеяться лишь на частичное ослабление неблагоприятного воздействия этих факторов на организм.

Достижение более существенного эффекта требует решения серьезных научно-технических задач и значительных экономических затрат. В реализации концепции "здорового старения" или "благополучного" старения, рассматриваемой экспертами ООН как один из основных приоритетов "Программы научных исследований по проблемам старения в XXI веке", важное значение придается изменению "стиля жизни" человека (диетических привычек, времени начала половой жизни, отказ от употребления алкоголя и табака и др.), что уже в наше время может оказаться весьма эффективным в снижении заболеваемости раком и, следовательно, в увеличении продолжительности жизни.



Однако несомненно, что применение воздействий, нормализующих возрастные гормонально-метаболические и иммунологические изменения и тем самым замедляющие реализацию генетической программы старения (уменьшающих темп, скорость старения, а не отодвигающих его начало), окажет наиболее значительный геропротекторный и предупреждающий развитие опухолей эффект. Факторы, препятствующие иницирующему действию повреждающих агентов (антиоксиданты, антимуtagens, энтеросорбенты) могут служить важным дополнительным средством профилактики новообразований и преждевременного старения в условиях повышенного риска влияния на организм неблагоприятных условий внешней среды. Некоторые из этих препаратов уже успешно используются в современной медицине, однако дальнейшие исследования будут способствовать увеличению их эффективности и могут открыть принципиально новые возможности такого использования. Разумеется, фундаментальные проекты такого уровня требуют развития молекулярно-биологических, биохимических и биофизических методов и временных и финансовых затрат.

И в заключение своей работы я бы хотела выразить благодарность за методическую помощь моему преподавателю, доценту кафедры биологической химии ОрГМУ, к.м.н. Светлане Николаевне Афонинной, а также доценту кафедры к.б.н. Елене Николаевне Лебедевой.

#### Литература:

1. Захаров Ю. А. «Вы просто не умеете молодеть!». - М.: Феникс, 2014 г.
2. Рыжак Г. А., Коновалов С. С. «Геропротекторы в профилактике возрастной патологии». – СПб. : Прайм-Еврознак, 2004 г.
3. Скулачев В. П., Скулачев М. В., Фенюк Б. А. «Жизнь без старости». – М.: Эксмо, 2013 г.
4. Хавинсон В. Х., Коновалов С.С. «Избранные лекции по геронтологии». - СПб.: Прайм-Еврознак, Харвест, 2009 г.
5. Шатаева Л. К., Хавинсон В. Х., Ряднова И. Ю. «Пептидная саморегуляция живых систем (факты и гипотезы)». - М: Наука, 2003 г.