

Старение организма — фактор риска многих серьезных заболеваний. Однако если «возрастные заболевания» врачи давно пытаются лечить, то собственно старение традиционно рассматривалось как нечто неизбежное. В последние 20 лет результаты генетических и фармакологических исследований подтвердили, что старение является пластичным процессом, который можно по крайней мере замедлить и тем самым предотвратить развитие возрастных заболеваний. Предполагается, что помочь в этом могут образ жизни, диета, а также ЛС* — как уже известные, применяемые по другим показаниям, так и новые, разработанные специально против старения. Рассмотрим те, которые проявляют «антивозрастной» эффект у млекопитающих



Фармакология против старения

Старение рассматривают как физиологические изменения, которые происходят в организме человека с возрастом и проявляются прежде всего снижением биологических функций и способности приспособляться к метаболическому стрессу. Эти изменения многообразны и происходят на различных уровнях: молекулярном, клеточном, тканевом. В клетках людей пожилого возраста накапливаются дефектные белки, генетические и эпигенетические повреждения, неполноценные митохондрии, а теломеры старых клеток критически укорочены. Эти изменения приводят к истощению запасов нормальных стволовых клеток и, соответственно, снижают способность тканей к регенерации, приводя к их дальнейшему старению. Постаревшие клетки не только хуже справляются со своими функциями, но также выделяют во внеклеточную среду факторы, которые вызывают воспаление, отрицательно влияя на весь организм. На уровне организма старение проявляется нарушением иммунных реакций, циркадных ритмов, чувствительности к питательным веществам, гормональной регуляции, что усугубляет патологические изменения в клетках, повышает риск различных заболеваний и смерти.

ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЕ ЛС

Поиск новых показаний к применению хорошо изученных и недорогих ЛС — популярный тренд в современной медицине. Этот подход позволяет сэкономить деньги и время на первых этапах испытаний препарата и предложить пациентам более доступное лечение.

Рапамицин — ЛС, выделенное из бактерий *Streptomyces hygroscopicus* и применяемое в качестве иммуносупрессанта. Уста-

новлено, что рапамицин увеличивает продолжительность жизни и повышает жизнеспособность мышей даже тогда, когда его прием начинают в зрелом возрасте.

Рапамицин, связываясь со своим рецептором — цитоплазматическим белком FKBP12, ингибирует киназу mTOR (мишень для рапамицина у млекопитающих). Этот фермент интегрирует сигналы от множества внеклеточных путей, включая сигналы питательных веществ (аминокислоты, глюкоза и т.д.), ростовых факторов (инсулин, инсулиноподобный ростовой фактор и т.д.), гормонов (лептин и др.), а также инициированные стрессом (голод, гипоксия, повреждение ДНК). Фермент mTOR регулирует ряд жизненно важных процессов, в том числе темп клеточных делений и синтеза белков. У животных, которые находятся на низкокалорийной диете, его синтез замедляется, поэтому высказано предположение, что рапамицин, ингибируя mTOR, имитирует действие недоедания, которое, как свидетельствуют результаты опытов на мышах, замедляет старение.

Рапамицин обращает образование амилоидных тел, улучшает васкуляризацию мозга и когнитивные способности у мышей с моделью болезни Альцгеймера, а также предотвращает гибель нейронов у мышей с болезнью Паркинсона. Сейчас проходят испытания рапамицина как средства против старения у собак.

Метформин — антидиабетический препарат, который, как полагают, активируя аденозин монофосфат-активируемую киназу, модулирует гомеостаз глюкозы. Есть мнение, что метформин также модулирует целый ряд процессов, связанных со старением. Данные доклинических исследований на животных свидетельствуют о том,

*Mallikarjun V, Swift J (2016) Therapeutic Manipulation of Ageing: Repurposing Old Dogs and Discovering New Tricks // EBioMedicine, 2016, 14: 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.11.020>

что препарат оказывает системное «антивозрастное» действие, и, вероятно, это не связано с антидиабетическим эффектом метформина.

«Антивозрастной» эффект метформина будет исследован в масштабном клиническом испытании TAME (Targeting Ageing with Metformin), одна из задач которого — определить критерии действия ЛС. В опытах на животных его измеряют с помощью таких показателей, как «продолжительность жизни» и «смертность». Для клинических исследований, длящихся несколько лет, такие критерии малопригодны. В испытаниях TAME будут измерять время до возникновения у пациента следующей патологии — чем меньше этот период, тем активнее процесс старения. В ходе старения число патологий у человека растет экспоненциально, и в какой-то момент, когда проблемы начинают возникать слишком быстро, резко снижается выживаемость. Правда, этот подход также требует продолжительных временных промежутков. Учитывая это, актуальным остается поиск биомаркеров старения.

Пока все данные говорят о том, что не может быть одного биомаркера, указывающего на физиологический возраст человека, и наибольшей прогностической ценностью в отношении состояния здоровья и потенциальной продолжительности его жизни обладает комбинация множества показателей. Анализ таких комбинаций и составление прогнозов — под силу современным искусственным нейронным сетям.

Поиск кандидатов. Если старение ученые начали рассматривать как процесс, который можно «лечить», то «лекарствами» могут стать известные препараты, активные в отношении тех или иных проявлений старения, например, хронического стерильного воспаления или иммунодегенерации. Так, для подавления первого могут быть использованы блокаторы рецептора интерлейкина-6 (IL-6) (например, тоцилизумаб, применяемый для лечения ревматоидного и ювенильного артрита) или ингибиторы ядерного фактора каппа-B (NF-κB) (непрямыми ингибиторами которого являются ацетилсалициловая кислота и метформин).

Для противодействия старению представляется перспективным исследование системного действия ЛС, уже одобренных для лечения возрастных заболеваний. Однако данные об этих препаратах имеют большой недостаток: в их клинических испытаниях участвовало слишком мало людей в возрасте старше 65 лет. Для этой возрастной категории характерна большая гетерогенность: у каждого свой набор хронических заболеваний, свой ежедневный набор медикаментов. Поэтому полученные в этой группе данные испытаний сложно интерпретировать.

Но ведь в исследованиях ЛС против старения без людей старше 65 лет не обойтись. Разработка стратегии, которая позволит вовлечь в клинические испытания больше людей пожилого возраста, является серьезным вызовом зарождающейся «антивозрастной» фарминдустрии.

НОВЫЕ АНТИВОЗРАСТНЫЕ СРЕДСТВА

NAD+. Нарушение функций митохондрий — важный признак старения. Отмечено, что с возрастом в ядрах мышечных клеток снижается уровень кофермента никотинамидадениндинуклеотида (NAD), что приводит к дисбалансу в экспрессии ядерных и митохондриальных генов. Напомним, что метаболизм NAD задействован в окислительно-восстановительных реакциях. Восстановление уровня NAD+ может предотвратить многие биохимические признаки старения в мышечных клетках. Если сам NAD+ плохо всасывается в кишечнике, то добавление в пищу мышам никотинамидмононуклеотида (NMN) приводит к повышению уровня NAD+ в крови. У мышей NMN уменьшал признаки старения и увеличивал продолжительность жизни почти на 70%. В связи с этим его рассматривают в качестве потенциальной «антивозрастной пищевой добавки». Правда, пока не изучено, как NMN влияет на здоровье человека. К тому же этим веществом богаты многие продукты (например, молоко), поэтому коррекция диеты может быть целесообразнее приема дорогостоящих пищевых добавок.

Сенолитики. Репликативное старение клеток (сенесценция) — это состояние, при котором клетки, в которых накопились повреждения ДНК и истощились механизмы ее восстановления, перестают делиться. Сенесценция переводит клеточный метаболизм на синтез веществ, активирующих воспалительные реакции и окислительный стресс. Клетка может находиться в таком состоянии длительное время, не подвергаясь апоптозу. Накопление состарившихся, или сенесцентных, клеток приводит к возрастным изменениям тканей и всего организма.

Недавно было установлено, что удаление из организма старого животного сенесцентных клеток может продлить его жизнь и обратить некоторые возрастные нарушения функций сердца и почек. Сенолитики — условное название класса ЛС, отличительной особенностью которых является способность избирательно иницировать гибель постаревших клеток. Например, к сенолитикам относится небольшая молекула АВТ-737, которая *in vivo* селективно уничтожает сенесцентные клетки: АВТ-737 ингибирует специфические белки, которые препятствуют апоптозу, обеспечивая тем самым выживание «старых» клеток. Удаление сенесцентных клеток

благоприятно сказывается на окружающих тканях.

Однако сенесценция — это не всегда плохо.

Она служит природным механизмом защиты от развития рака, а также играет роль в заживлении ран. Поэтому разработка ЛС против старения должна быть направлена не на полное уничтожение сенесцентных клеток, а на тонкую коррекцию их сигналов, отправляемых в соседние ткани.

В заключение следует отметить, что старение, похоже, не имеет одной причины. Поэтому наиболее перспективными «антивозрастными» средствами представляются те, которые оказывают системный эффект сразу на нескольких уровнях: молекулярном, клеточном, тканевом.

Старение рассматривают как физиологические изменения, которые происходят в организме человека с возрастом и проявляются прежде всего снижением биологических функций и способности приспосабливаться к метаболическому стрессу

