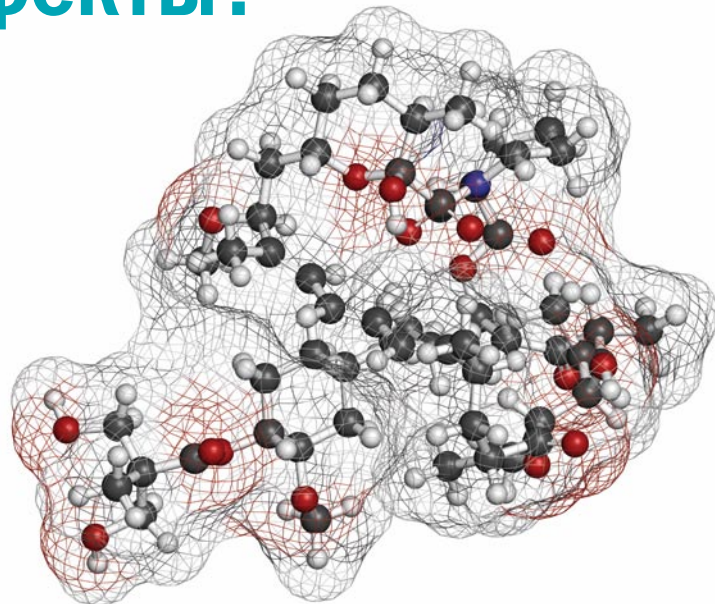


Рапамицин — продление жизни или побочные эффекты?

Антибиотик и иммунодепрессант рапамицин уже несколько десятилетий считается одним из самых многообещающих препаратов против старения. В лабораторных тестах он показал способность имитировать диетические ограничения, что помогало подопытным животным жить дольше и чувствовать себя лучше. Однако серьезные побочные эффекты рапамицина препятствуют его широкому применению для продления жизни. Найдется ли решение этой проблемы?



ПРОИСХОЖДЕНИЕ РАПАМИЦИНА

История открытия рапамицина связана с именем канадского биохимика пакистанского происхождения Сурена Сегала. Изучая образцы грунта, собранные около загадочных каменных голов на острове Пасхи посреди Тихого океана, он обнаружил новую бактерию *Streptomyces hygroscopicus*. В 1972 г. из почвенной бактерии был выделен сильнодействующий противогрибковый агент рапамицин (rapamycin). Новое вещество было названо так же, как местные жители называли остров Пасхи — Рапа-Нуи (RapaNui). Впоследствии было обнаружено, что рапамицин, кроме антибиотического действия, также оказывает подавляющий эффект на иммунную систему. В сентябре 1999 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) одобрило рапамицин под торговым названием Rapamune в качестве препарата для пациентов, перенесших операцию по пересадке органов. В настоящее время врачи применяют лекарства на основе рапамицина для профилактики отторжения трансплантата после пересадки почки, а также для лечения поздних стадий рака почки. Кроме того, рапамицин позиционируют в качестве препарата, продлевающего жизнь благодаря снижению риска развития патологических состояний, связанных с возрастом, например,

сердечно-сосудистых заболеваний и болезни Альцгеймера. Рапамицин используют в качестве покрытия коронарных стентов. Его применяют в биологических исследованиях для контроля и изучения локализации и взаимодействия белков. В исследованиях на мышах было обнаружено, что сиролимус препятствует развитию аутизма и болезни Альцгеймера. Но самая перспективная сфера применения рапамицина связана с его потенциальной возможностью замедлять проявления естественного процесса старения.

МИШЕНЬ РАПАМИЦИНА MTOR

Было установлено, что рапамицин подавляет активность важного регуляторного белка, который получил название TOR (target of rapamycin — «мишень рапамицина»). Это белок, который регулирует ряд жизненно важных процессов в клетке, в том числе темп клеточных делений и скорость синтеза белков. Таким образом, молекулы рапамицина

могут блокировать основные сигнальные пути, регулирующие рост и метаболизм. Система mTOR функционирует как сенсор уровня питательных веществ, ростовых факторов и цитокинов в клетке, регулируя процессы размножения и метаболизма клетки. Например, при недостатке пищи TOR-механизм снижает активность синтеза белков. При обилии белкового питания TOR активируется и клетки тела растут и делятся, однако побочный эффект этого явления — ускоренное старение организма. Нарушение регуляции mTOR приводит к развитию различных заболеваний, в том числе разных видов рака.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ РЕГУЛЯТОР СКОРОСТИ ЖИЗНИ

Проверенный способ замедлить процесс старения — строгие диетические ограничения. Уже давно известно, что ограничение калорийности рациона увеличивает продолжительность жизни и снижает вероятность развития заболеваний

Уже давно известно, что ограничение калорийности рациона увеличивает продолжительность жизни и снижает вероятность развития ассоциированных с возрастом заболеваний

ассоциированных с возрастом заболеваний. Этот механизм имеет важное эволюционное значение, поэтому он сохраняется у широкого спектра организмов, начиная от дрожжей и круглых червей и заканчивая приматами. У человека генетически сниженная активность TOR коррелирует с высокой чувствительностью к инсулину и может быть связана с долгожительством. Активность протеинкиназы TOR, имеющая большое значение в период развития, но приводящая к возрастному ухудшению состояния организма, вовлечена в патогенез целого ряда хронических болезней, включая сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, рак и нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. По результатам ряда исследований основную роль в этом может играть определенный сигнальный механизм, опосредуемый белком TOR. Данный механизм работает как своего рода пищевой детектор, участвующий в регуляции метаболических реакций организма на доступность питательных веществ.

ИМИТАЦИЯ ОГРАНИЧИТЕЛЬНОЙ ДИЕТЫ

Результаты многочисленных исследований на животных продемонстрировали, что диетические ограничения и прием рапамицина приводят к одному результату — подопытные мыши живут дольше. Одна из вероятных причин благотворного влияния ограничительной диеты заключается в том, что этот процесс ингибирует сигнальный путь TOR и ускоряет развитие аутофагии. Поэтому можно сказать, что рапамицин в каком-то смысле «имитирует» ограничительную диету. Однако обнаружено два принципиальных отличия действия диеты и рапамицина. Во-первых, ограничительная диета всегда приводит к уменьшению массы тела животных по сравнению с показателем в контрольной группе, а от рапамицина масса не уменьшается. Во-вторых, снижение калорийности пищи продлевает жизнь только в том случае, если эту диету применяют у мышей с раннего возраста. Препарат замедляет жизнедеятельность клеток, что способствует, в частности, снижению вероятности образования злокачественных опухолей, которые являются основной причиной смерти старых мышей. По данным исследования, недавно проведенного на собаках, выявлены улучшения в работе сердца немолодых собак, которым давали рапамицин. Это указывает на то, что препарат представляет собой возможное эффективное средство для борьбы со старением у людей преклонного

Несмотря на многообещающие перспективы, у рапамицина есть множество побочных эффектов, которые не позволяют использовать его для продления жизни людей, что сводит на нет большинство полезных эффектов препарата

возраста. Но исследователям необходимо понять, можно ли замедлить процесс старения при приеме рапамицина в дозах, которые не причинят вреда организму.

ОПАСНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Несмотря на многообещающие перспективы, у рапамицина есть множество побочных эффектов, которые не позволяют использовать его для продления жизни людей, что сводит на нет большинство полезных эффектов препарата. По мнению многих ученых и врачей, это является ахиллесовой пятой рапамицина в качестве ЛС, замедляющего процесс старения. Поскольку рапамицин при приеме в высоких дозах подавляет иммунную систему, пациенты, которые его принимают после трансплантации или противораковой терапии, подвержены развитию опасных инфекций. Препарат ингибирует комплекс протеинкиназы, что может привести к развитию «диабетоподобных» синдромов, таких как повышение резистентности к инсулину и ухудшение переносимости глюкозы. Серьезными осложнениями, связанными с приемом препарата, являются легочная токсичность и риск развития интерстициального пневмонита, особенно после пересадки легких. Как и все иммунодепрессанты, рапамицин может подавлять природные противоопухолевые механизмы организма и приводить к развитию некоторых видов рака. Есть данные, что у больных раком, принимавших рапамицин, скорость развития опухоли была выше, чем у пациентов с неповрежденной иммунной системой. Тем не менее результаты других исследований указывают на то, что при правильном расчете дозы рапамицин может даже усиливать иммунный ответ на опухоль или иным образом способствовать ее регрессии. Особую опасность побочные эффекты рапамицина представляют для лиц пожилого возраста, иммунная система которых и без того уже ослаблена. Впрочем, и людям, не имеющим проблем со здоровьем, бесконтрольный прием рапамицина в качестве «замедлителя» старения категорически противопоказан. Опыт клинического

применения этого препарата показал, что у него весьма специфические побочные эффекты, которые чаще всего проявляются у тех, кто принимает рапамицин длительными курсами. Среди них гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и артериальная гипертензия. Побочные эффекты рапамицина могут включать гангренозные язвы и плохое заживление ран. Рапамицин затрагивает сигнальные пути, которые слишком фундаментальны для нормальных клеточных функций. Поэтому пока рано говорить о нем как о препарате, который могут принимать здоровые люди, до тех пор, пока не будет больше данных.

КАК ИЗБЕЖАТЬ ОПАСНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ?

Ученые предположили, что сочетание рапамицина и другого лекарственного средства, компенсирующего повышение резистентности к инсулину, поможет получить пользу от препарата без нежелательных побочных эффектов. Новое исследование выявило причину развития резистентности к инсулину в результате долгосрочного использования рапамицина. Оказалось, что и ограничения питания, и прием рапамицина ингибируют синтез липидов, но только диетические ограничения увеличивают окисление этих липидов в целях получения энергии. Рапамицин, наоборот, допускает накопление жирных кислот, что в итоге повышает резистентность к инсулину, а это, в свою очередь, может привести к развитию сахарного диабета. В лабораторных испытаниях комбинированное использование рапамицина и метформина у пациентов с сахарным диабетом предотвращало нежелательный побочный эффект. Это решает проблему развития резистентности к инсулину. Если выводы исследователей будут подтверждены результатами более масштабных испытаний, то комбинированное применение метформина и рапамицина можно будет рассматривать для замедления старения и лечения возрастных заболеваний.

**Татьяна Кривомаз, канд. биол. наук,
д-р техн. наук, профессор**