

ГЕРОПРОТЕКТОРЫ – ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

В.Н. Анисимов, М.А. Забежинский, И.Г. Попович
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, РФ

Продолжение статьи, начало в журнале «Medix. ANTI-AGING» №4, 2008

Антидиабетические средства

Антидиабетические бигуаниды (фенформин, буформин, метформин), наряду с гипогликемическим действием, обладают также способностью улучшать утилизацию глюкозы в тканях, снижать использование организмом жирных кислот в качестве энергетического субстрата, угнетать неогликогенез, снижать его биосинтез, снижать концентрацию в крови холестерина, триглицеридов и инсулина, а также биосинтез холестерина и, кроме того, уменьшать массу тела [4, 22]. Эти свойства антидиабетических бигуанидов, а также их способность устранять явления метаболической иммунодепрессии послужили основанием для использования их в качестве геропротекторов и в онкологической клинике для нормализации некоторых нарушений обмена, свойственных онкологическим больным [1]. Имеются данные об антиокислительном действии антидиабетических бигуанидов и их нейропротекторной активности, позволяющие рекомендовать бигуаниды для профилактики нейродегенеративных заболеваний [1].

В серии исследований нами было изучено влияние антидиабетических бигуанидов фенформина и буформина на продолжительность жизни и развитие спонтанных и индуцированных опухолей у крыс и мышей.

В опытах на самках крыс буформин или фенформин вводили, начиная с 3,5-месячного возраста до естественной гибели животных [1]. В возрасте 16–18 мес. у 38% контрольных животных были выявлены возрастные нарушения эстральной функции, а у получавших буформин – лишь в 9% случаев. Под влиянием буформина на 9% увеличивалась средняя продолжительность жизни крыс ($p < 0,05$) и в 1,6 раза снизилась кумулятивная частота развития спонтанных опухолей. Почти в 2 раза под его влиянием уменьшилась множественность развития спонтанных новообразований.

Фенформин не увеличивал средней продолжительности жизни крыс, но на 3 мес. увеличил ее максимальную продолжительность. При этом в 1,3 раза снизилась по сравнению с контролем кумулятивная частота спонтанных опухолей и в 2 раза – коэффициент их множественности. При длительном введении фенформина самкам мышей линии С3Н/Sp средняя продолжительность их жизни увеличилась на 21%, а максимальная – на 26% [1]. У мышей, получавших фенформин, частота спонтанных опухолей снизилась в 4 раза, увеличился их латентный период и уменьшилась множественность.

Применение буформина и, особенно фенформина в настоящее время ограничено или не практикуется, что обусловлено высоким риском побочных эффектов, в частности, лактацидоза. Используемый в настоящее время антидиабетический бигуанид метформин вызывает меньше осложнений, чем эти препараты, однако его влияние на продолжительность жизни и развитие опухолей в эксперименте ранее не было изучено.

В наших опытах метформин вводили самкам трансгенных мышей HER-2/neu с высокой частотой опухолей молочной железы 5 раз в неделю с питьевой водой в концентрации 1200 мг/л,

что соответствует суточной дозе 100 мг/кг веса тела [14]. Введение метформина сопровождалось замедлением возрастного увеличения уровня глюкозы в крови. Под влиянием препарата отмечено также некоторое уменьшение уровня триглицеридов и суммарных липопротеинов у животных. У получавших метформин 9-месячные мыши содержали инсулина в крови было снижено по сравнению с контролем, в то время как различий в концентрации тиреоидных гормонов в крови животных не отмечалось. Под влиянием метформина у животных отмечен сдвиг вправо кривой выживаемости, средняя продолжительность жизни возросла на 8% ($p < 0,05$), а средняя продолжительность жизни 10% долгоживущих животных увеличилась на 13,1% ($p < 0,05$). Средний латентный период развития опухолей у подопытных мышей был статистически достоверно увеличен по сравнению с контролем.

У самок мышей SHR введение метформина в дозе 100 мг/кг с 2-мес. возраста сдвигало вправо кривую выживаемости и не оказывало влияния на развитие спонтанных опухолей.

Было показано, что применение метформина (2 мг/мл с питьевой водой) увеличивало на 20,1% среднюю продолжительность жизни самцов трансгенных мышей с болезнью Хантингтона (хореей) [1]. Обнаружено, что метформин оказывает влияние на активность тех же генов, экспрессия которых изменяется при ограничении калорийности питания. Это, прежде всего, гены, регулирующие метаболизм ксенобактериальных стресс, энергетический обмен, биосинтез, передачу сигналов и цитоскелет.

Нами изучалось влияние метформина в концентрации 2, 5, 10 или 50 мг (в течение 24 ч.) на пролиферацию ряда клеточных линий рака молочной железы человека: MCF-7, MCF-7/713, BT-474 и SKBR-3), различаю-



**Анисимов
Владимир Николаевич**

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия). Президент Геронтологического общества РАН, член совета Международной ассоциации геронтологии и гериатрии, главный редактор журнала «Успехи геронтологии». Основные научные интересы связаны с изучением взаимосвязи возникновения злокачественных опухолей и старения

Таблица 1

Сравнительные характеристики у грызунов при нормальном старении, ограничении калорийности питания и воздействии антидиабетических бигуанидов

Параметры	Старение	Ограничение калорийности питания	Мыши Эймса	GHR-/-	Igf1r+/-	FIRKO	Антидиабетические бигуаниды
Продолжительность жизни	↓	+40–50%	50%	46%	+33%	+18%	+20%
Толерантность к глюкозе	↓	↑	↓	↓	↑↓ ^a	= or ↑	↑
Чувствительность к инсулину	↓	↑	↑	↑	↑	↑ в жировой ткани	↑
Уровень в плазме: инсулин	↑	↓	↓	↓	=	↓	↓
гормон роста	↓	↓	0	↑	НД	↓	↓
IGF-1	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Размеры тела	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Содержание жира	↑	↓	↑	НД	↑↓	↓	↓
Репродуктивная функция	↓	↓ ^b	↓ ^b	↓ ^b	= ^b	НД	↑
Тиреоидная функция	↓	↓	↓	↓	=	НД	↑
Кортикостерон в сыворотке	↑	↑	=	=	НД	НД	↓
Иммунная функция	↓	↓	= или ↓	НД	НД	НД	↑
Резистентность к окислительному стрессу	↓	↑	↓	↓	↑	↑	↑
Частота опухолей	↑	↓	= или ↓	=	=	НД	↓

Примечания: ↓ – снижение; ↑ – увеличение; = – нет эффекта; 0 – отсутствует; НД – нет данных;

^a – Толерантность к глюкозе увеличивалась у самок, но уменьшалась у самцов;

^b – Репродуктивная функция по отношению к нормально стареющим мышам.

щихся по наличию рецепторов к эстрогенам и экспрессии HER-2/neu. Применение препарата подавляло пропорционально его концентрации пролиферацию и рост клеточных колоний всех исследованных клеточных линиях. Использование метформина угнетало экспрессию Cyclin D1 и E2F1, фосфорилирование mTOR, MAPK и AKT, что позволяет предполагать его угнетающее влияние на сигналы рецепторов семейства тирозин-киназ. В низких концентрациях метформин подавлял фосфорилирование erbB-2 (HER-2/neu), а в концентрациях 10 и 50 мМ тормозил как экспрессию белков erbB-2, так и AKT, IRS-1, IRS-2, mTOR и IGF-1R. Полученные данные свидетельствуют о том, что антиканцерогенный механизм метформина включает воздействие на циклин D1 и подавление экспрессии erbB-2, и позволяют рассматривать метформин как потенциально важный препарат для лечения и профилактики рака молочной железы.

В других наших исследованиях самкам мышей линии NMRI, начиная с 3-мес. возраста, и самкам трансгенных мышей HER-2/neu, начиная с 2-мес. возраста и до конца их жизни, 5 дней в неделю вводили с питьевой водой новый антидиабетический препарат диа-

бенол (9-диэтиламиноэтил-2,3-дигидроимидазол (1,2α) бензимидазол дигидрохлорид) в концентрации 0,1 мг/мл (10 мг/кг) [45]. У мышей NMRI препарат тормозил возрастные нарушения эстральной функции, уменьшал смертность животных, увеличивал показатели продолжительности жизни самок, в особенности среднюю продолжительность жизни 10% максимально проживших мышей (с 480 до 504 дней). У подопытных животных, получавших препарат, по сравнению с интактным контролем средний латентный период развития опухолей молочных желез увеличивался с 259 до 328 дней, снижались количество мышей с метастазами этих опухолей в легкие и частота злокачественных лимфом.

У мышей HER-2/neu влияние диабенола на показатели гомеостаза выражалось в замедлении появления возрастных нарушений эстральной функции. Препарат не оказывал значительного влияния на продолжительность жизни животных. У трансгенных мышей, получавших диабенол, отмечена тенденция к уменьшению частоты метастазирования рака молочной железы в легких и максимального диаметра метастазов.

На различных моделях химического и радиационного канцерогенеза установлено, что

антидиабетические бигуаниды тормозят развитие опухолей различных гистогенеза и локализаций. Этот эффект проявлялся не только в снижении частоты опухолей, но и в увеличении латентного периода их развития [1].

Сравнение эффектов, вызываемых ограничением калорийности питания (ОКП) и антидиабетическими препаратами, показывает, что последние имеют ряд очевидных преимуществ перед ОКП и могут рассматриваться как миметики ОКП (табл. 1) [34].

В совокупности, имеющиеся данные позволяют рассматривать применение антидиабетических средств, с учетом их химической природы и механизма действия, в качестве перспективного направления в области профилактики ассоциированной с возрастом патологии. В клинических наблюдениях было установлено, что применение антидиабетических бигуанидов улучшает 5- и 10-летнюю выживаемость онкологических больных [18] и снижает риск развития рака у больных сахарным диабетом 2-го типа [25]. В ряде исследований показано, что применение метформина у людей снижает на 36% общую смертность, на 39% – смертность от инфарктов миокарда и на 42% – от осложнений сахарного диабета [40].

 ГЕРОПРОТЕКТОРЫ –
ПРОШЛОЕ,
НАСТОЯЩЕЕ,
БУДУЩЕЕ

Таблица 2
Химические вещества и фармакологические препараты, увеличивающие в эксперименте среднюю продолжительность жизни (СПЖ) лабораторных мышей и крыс

Воздействие, препарат	Вид животных	СПЖ, % к контролю*
2-меркаптоэтанол	мыши	13
2-меркаптоэтиламин	мыши	26
Диметиламиноэтанол	мыши	49
Центрофеноксин	мыши	27
Бутил-гидрокситолуол	мыши	44
Коэнзим Q10	крысы	12
2-этил-6-метил-3-оксипиридин	мыши	27
α -токоферол	мыши	40
Антиоксидантная смесь (b-каротин, витамины С и Е, рутин, глюконат цинка, селенит натрия)	мыши	16
Нейронол	мыши	12
Янтарнокислый натрий	крысы мыши	6 31**
Геровитал НЗ	мыши	10–12
L-диоксифенилаланин (L-ДОФА)	мыши	28
Дифенилгидантоин	мыши	25
Депренил	крысы	16–34
Тиопролин	мыши	29
Тироксин	мыши	4
Преднизолон	мыши	10
Дегидроэпиандростерон	мыши	17
Мелатонин	мыши	5–25
Фенформин	мыши	21
Буформин	крысы	9
Метформин	мыши	8–37
Метформин	мыши	20
Диабенол	мыши	6
Эпиталамин	мыши крысы	11–31 25
Эпиталон	мыши	42**
Тималин	мыши	20
Тимоген	крысы	10
Вилон	мыши	7**
Дельтаран (DSIP)	мыши	19**
Угольный энтеросорбент	крысы	19
Энтеросорбент «Аквален»	мыши	7
Женьшень	крысы	17
Гинкго билоба (EGb 761)	крысы	17
Оливомицин	крысы	15
Этилендиаминотетраацетат (ЭДТА)-Na ₂	крысы	18–35

Примечания: * – приведены значения, имевшие статистически достоверные отличия от контроля; ** – максимальная продолжительность жизни.

Прочие препараты и воздействия

Одной из сторон возрастных перестроек обмена является изменение митохондриальной энергетики, в частности, уменьшение окисления янтарной кислоты, на что указывают данные о снижении при старении в тканях активности сукцинатдегидрогеназы [1]. Воздействия, активирующие систему образования и использования янтарной кислоты в организме, могут особенно эффективно повышать его функциональные возможности.

В.В. Фролькис и Х.К. Мурадян [10] показали, что при пероральном введении янтарнокислого натрия крысам с 20-месячного возраста в течение 1,5 лет (300 мг/кг курсами по 10 дней с одномосячными перерывами) средняя продолжительность их жизни увеличилась на 6,2% ($p < 0,05$), а максимальная – на 12,3%.

Мы исследовали влияние хронического введения янтарной кислоты, начатого с 3,5-месячного возраста, на продолжительность жизни и частоту спонтанных опухолей у самок мышей линии C3H/Sn [1].

Было показано, что янтарная кислота не влияла на среднюю продолжительность жизни мышей, но на 30,5% увеличивала ее максимальную величину. При этом в 2 раза снижалась частота развития спонтанных опухолей и в 1,7 раза – их множественность.

Учитывая выявленный геропротекторный и противоопухолевый эффект препаратов янтарной кислоты, было важно оценить возможную способность подобных препаратов пролонгировать жизнь короткоживущих линий животных и тормозить развитие у них новообразований. В нашей лаборатории было изучено влияние препарата нейронол, компонентами которого являются янтарная кислота (36,5%); пираретам (25,5%); рибоксин (25,5%); никотинамид (7,3%); рибофлавин мононуклеотид (2,6%); пиридоксина гидрохлорид (2,6%), на процесс старения и развитие спонтанных опухолей у мышей SAMP-1 с генетически ускоренным старением [8]. Введение нейронола увеличивало продолжительность жизни мышей, значительно снижая гибель

животных в возрасте 500–700 дней. Нейронол тормозил развитие спонтанных опухолей у мышей, прежде всего новообразований лимфатической системы.

Имеются сведения об успешном использовании в качестве геропротекторов ингибиторов биосинтеза белка, в частности оливомицина [10], который избирательно подавляет ДНК-зависимый синтез РНК, ингибируя РНК-полимеразную реакцию. Кроме того, он обладает свойствами комплексонов, связывая ионы некоторых металлов. Под влиянием препарата на 15,4% увеличивалась средняя и на 23% – максимальная продолжительность жизни крыс. При этом существенно снижалось содержание липидов в сыворотке крови и тканей организма, замедлялось, а иногда и устранялось наступление возрастных изменений ряда важных функциональных и структурных показателей. Авторы не приводят данных о влиянии оливомицина на возникновение спонтанных опухолей.

У крыс, подвергавшихся воздействию окиси трития в малой дозе ($0,37 \cdot 10^4$ Бк на 1 г массы в сутки в течение 3 месяцев), было отмечено увеличение средней продолжительности жизни (на 12,5%). Но при этом в 2,2 раза увеличилась частота развития злокачественных опухолей [1].

В работах, сообщающих об увеличении продолжительности жизни животных при применении стабилизаторов биомембран – диметиламиноэтанола и меклофеноксина [10], отсутствуют данные о влиянии этих препаратов на развитие спонтанных опухолей.

Имеются данные о том, что умеренные физические тренировки или мягкий стресс увеличивают продолжительность жизни животных [10]. Регулярные физические нагрузки тормозили канцерогенез в молочной железе, индуцированный НММ, или в кишечнике, индуцированный азоксиметаном, тогда как тяжелые упражнения стимулировали индуцированное ДМБА развитие опухолей молочной железы крыс и увеличивали смертность курящих мужчин и женщин [1].

Электрическая стимуляция преоптической области гипоталамуса через предварительно вживленные электроды восстанавливала овуляцию у самок крыс в возрасте 12–15 месяцев с персистирующим эструсом [21]. Большой интерес представляют данные о том, что длительная стимуляция латерального гипоталамуса крыс через вжив-

ленные электроды, начатая в возрасте 24–28 месяцев, увеличивала среднюю продолжительность их жизни на 34% по сравнению с контролем [29].

Побочные эффекты геропротекторов: риск развития опухолей

Представленные в предыдущих разделах этой главы данные свидетельствуют о существенных различиях в характере модифицирующего влияния геропротекторов на такие параметры неопластического процесса, как латентный период, частота, локализация, гистогенез и степень злокачественности. Среди факторов, определяющих эти различия, могут иметь значение как механизм действия геропротектора, так и особенности онкологической характеристики использованных в опытах животных.

В таблице 2 представлен перечень препаратов, которые в экспериментах увеличивали продолжительность жизни грызунов.

Основываясь на анализе кинетических особенностей вызываемого геропротекторами замедления процесса старения, Н.М. Эмануэль и Л.К. Обухова [23] предложили классификацию геропротекторов, согласно которой все средства, увеличивающие продолжительность жизни, можно разделить на три группы: 1 – геропротекторы, в равной степени увеличивающие продолжительность жизни всех членов популяции; 2 – геропротекторы, уменьшающие скорость вымирания долгоживущих особей, что приводит к существенному увеличению максимальной продолжительности жизни; 3 – геропротекторы, увеличивающие продолжительность жизни короткоживущей субпопуляции, тогда как максимальная продолжительность жизни не изменяется. В значительной мере соответственно типу замедления старения геропротекторы оказывают и различное влияние на спонтанный канцерогенез (рис.).

Как отмечалось выше, геропротекторы по механизму действия могут быть разделены на две группы. К первой можно отнести препараты, которые препятствуют случайным повреждениям макромолекул, то есть средства, предложенные на основании положений теории «ошибок», которая рассматривает процесс старения как следствие суммации

стохастических повреждений. Вторую составляют препараты или воздействия, замедляющие процесс реализации генетической программы старения и формирования возрастной патологии.

Наиболее типичными представителями средств первой группы являются антиоксиданты. Их геропротекторный и противоопухолевый эффект во многом зависит от возраста, в котором их начинают применять, и находится в обратной зависимости от дозы повреждающего агента. Предполагается, что антиоксиданты не замедляют собственно процесс старения, а угнетают некоторые факторы внешней среды, снижающие выживаемость контрольных животных (например, уменьшая количество свободных радикалов в корме) [1]. Действие антиоксидантов, тормозящее развитие новообразований, более отчетливо проявляется при воздействии канцерогенных агентов, например, химических канцерогенов [1].

Вторую группу геропротекторов представляют, в частности, антидиабетические бигуаниды, препараты эпилепсии, а также ограниченная по калорийности диета. Эти воздействия оказывают многообразное влияние на гормонально-метаболические и иммунологические изменения в организме и, нормализуя их, оказывают противоопухолевый эффект. Важно отметить, что эти воздействия оказывают также отчетливый ингибирующий эффект на канцерогенез, индуцируемый рядом химических канцерогенов и ионизирующей радиацией [1, 12]. Конечно, подразделение геропротекторов на эти две группы довольно условно. Так, было показано, что некоторые антиоксиданты способны усиливать иммунный ответ у старых мышей. В то же время фенформин, снижая окисление жирных кислот, возможно, обладает свойствами антиоксиданта.

Сопоставление данных о типе замедления старения и характере влияния геропротекторов на канцерогенез по-

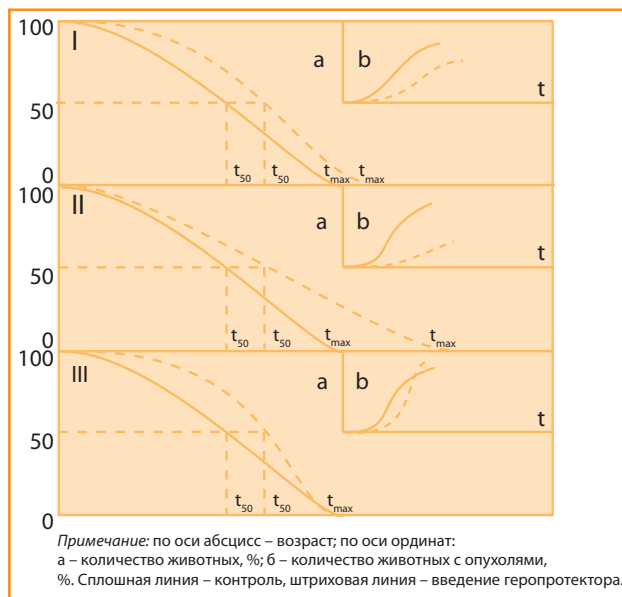


Рис. Типы замедления старения и влияние геропротекторов на развитие спонтанных новообразований [1]

зволяет предположить, что показатель частоты опухолей в определенном возрасте есть функция скорости старения.

Представленные данные позволяют, на наш взгляд, высказать предположение о возможной причине наблюдаемого в нашем веке увеличения заболеваемости. Было замечено, что кривая выживаемости для человеческой популяции в первой половине XX века приобрела все более прямоугольный характер [1]. Это обусловлено, прежде всего, уменьшением детской смертности и смертности в молодом возрасте от туберкулеза, инфекций и некоторых других заболеваний, что привело к значительному увеличению средней продолжительности жизни людей. Однако показатель максимальной продолжительности жизни человека остается неизменным в течение многих столетий. Таким образом, наблюдаемый у человека тип изменения кривой выживаемости соответствует III типу замедления старения по классификации Н.М. Эмануэля и Л.К. Обуховой. В эксперименте и эпидемиологических наблюдениях это соответствует увеличению к старости заболеваемости злокачественными новообразованиями. Иными словами, за увеличение продолжительности жизни, достигаемое снижением детской и юношеской смертности, человечество «расплачивается» в старости увеличением вероятности развития опухолей и некоторых других болезней цивилизации, например, атеросклероза и сахарного диабета. Рассматривая указанные закономерности с точки зрения

представлений многостадийной модели канцерогенеза, можно прийти к выводу, что геропротекторы того или иного типа могут замедлять или увеличивать скорость перехода клетки, экспонированной к канцерогену, из одного состояния в другое. Если это так, то эффективность геропротекторов как средств, предупреждающих развитие новообразований, будет снижаться по мере увеличения возраста, в котором было начато их применение. Такому выводу соответствуют результаты ряда экспериментов [1].

Вывод

Сегодня очевидно, что дальнейший прогресс современной профилактической медицины невозможен без принципиального изменения подхода к охране здоровья и увеличению продолжительности жизни человека. В условиях нарастающего загрязнения окружающей среды можно надеяться лишь на частичное ослабление неблагоприятного воздействия этих факторов на организм. Достижение более существенного эффекта потребует 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 (диетический привычек, времени начала половой жизни, отказу 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 [1]. Однако несомненно, что применение воздействий, нормализующих возрастные гормонально-метаболические и иммунологические изменения и тем самым замедляющих реализацию генетической программы старения (уменьшающих темп, скорость старения, а не отодвигающих его начало), окажет наиболее значительный геропротекторный и предупреждающий развитие опухолей эффект. Среди таких воздействий наиболее перспективными представляются препараты шишковидной железы, в частности эпиталамин и эпیتالон, а также ограничение калорийности питания и средства, имитирующие его

(например, антидиабетические бигуаниды, заменители сахара, возможно, анорексанты). Некоторые данные, свидетельствующие о снижении риска развития новообразований молочной и предстательной железы у лиц, длительно получавших замедляющие старение препараты (включая тиреоидные гормоны, ДГЭА, мелатонин и др.), недавно представленные Т. Hertoghe et al. [32], внушают оптимизм, но, несомненно, нуждаются в подтверждении. Факторы, препятствующие иницирующему действию повреждающих агентов (антиоксиданты, антимутагены, энтеросорбенты) могут служить важным дополнительным средством профилактики новообразований и преждевременного старения в условиях повышенного риска влияния на организм неблагоприятных условий внешней среды.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – СПб.: Наука, 2003.
2. Газиев А. И., Ушакова Т. Е., Подлущий А. Я. и др. //Усп. геронтол. – 1997. – Т. 1. – С. 80–84.
3. Голубев А. Г. //Усп. геронтол. – 2003. – Т. 12. – С. 57–75.
4. Дильман В. М. Четыре модели медицины. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
5. Дубина Т. Л., Разумович А. Н. Введение в экспериментальную геронтологию. – Минск: Наука и техника, 1975. – 168 с.
6. Обухова Л. К., Эмануэль Н. М. //Усп. химии. – 1983. – Т. 52. – С. 353–372.
7. Попович И. Г., Войтенков Б. О., Анисимов В. Н. и др. //Докл. РАН. – 2003. – Т. 388. – С. 1–3.
8. Попович И. Г., Забежинский М. А., Анисимов В. Н. и др. //Бюлл. эксперим. биол. мед. – 2003. – Т. 136, №12. – С. 674–677.
9. Прудченко И. А., Михалева И. И. //Усп. соврем. биол. – 1994. – Т. 114. – С. 728–740.
10. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Экспериментальные пути продления жизни. – Л.: Наука, 1988. – 248 с.
11. Alarcon de la Lastra C., Villegas I. //Mol. Nutr. Food Res. – 2005. – V. 49. – P. 405–430.
12. Anisimov V. N. //Curr. Drug Res. – 2006. – V. 7. – P. 1485–1504.
13. Anisimov V. N., Zabezhinski M. A., Popovich I. G. //Cancer Lett. – 1998. – V. 126. – P. 23–28.
14. Anisimov V. N., Berstein L. M., Egormin P. A. et al. //Exp. Gerontol. – 2005. – V. 40. – P. 685–693.
15. Aslan A., Vrablesco A., Domilescu C. et al. //J. Gerontol. – 1965. – V. 20. – P. 1–8.
16. Baur J. A., Sinclair D. A. //Nature Rev. Drug Discovery. – 2006. – V. 5. – P. 493–506.
17. Bellamy D. //Exp. Gerontol. – 1968. – V. 3. – P. 327–333.
18. Berstein L. M. //Cancer Lett. – 2005. – V. 224. – P. 203–212.
19. Bittles A. H., Fulder S. J., Grant E. C., Nicholls M. R. //Gerontol. – 1979. – V. 25. – P. 125–131.
20. Bjelakovic G., Nikolova D., Glud L. L. et al. //JAMA. – 2007. – V. 297. – P. 842–857.
21. Clemens J. A., Amenomori Y., Jenkins T., Meites J. //Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1969. – V. 132. – P. 561–563.

22. Dilman V. M. Development, Aging and Disease. A New Rationale for an Intervention Strategy. – Chur: Harwood Academic Publ., 1994. – 387 p.
23. Emanuel L. M., Obukhova L. K. //Exp. Gerontol. – 1978. – V. 13. – P. 25–29.
24. Ernst E. //Altern. Ther. Health Med. – 2002. – V. 8. – P. 22.
25. Evans J. M. M., Donnelly L. A., Emslie-Smith A. M. et al. //Br. Med. J. – 2005. – V. 330. – P. 1304–1305.
26. Ferrari C. K. B. //Biogerontol. – 2004. – V. 5. – P. 275–289.
27. Forbes W. F. //Exp. Gerontol. – 1975. – V. 10. – P. 27–29.
28. Formica J. V., Regelson W. //Food Chem. Toxicol. – 1995. – V. 33. – P. 1061–1080.
29. Frolkis V. V. //Neurophysiol. – 1999. – V. 31. – P. 3–7.
30. Harman D. //Ann. NY Acad. Sci. – 1994. – V. 717. – P. 257–266.
31. Heidrick M. I., Hendricks L. C., Cook D. E. //Mech. Ageing Dev. – 1984. – V. 27. – P. 341–358.
32. Hertoghe T. M., Lhermitte M. C., Dalle C. et al. //Br. Anti-Ageing Med. J. – 2006. – №4. – P. 20–25.
33. Hirokawa K., Utsuyama M. //Mech. Ageing Dev. – 2002. – V. 123. – P. 1055–1063.
34. Ingram D. K., Zhu M., Mamczarz J. et al. //Aging Cell. – 2006. – V. 5. – P. 97–108.
35. Jialal I., Devaraj S. //Circ. – 2003. – V. 107. – P. 926–928.
36. Khansari D. H., Gustad T. //Mech. Ageing Dev. – 1991. – V. 57. – P. 87–100.
37. Kitani K., Minami C., Isobe K. et al. //Mech. Ageing Dev. – 2002. – V. 123. – P. 1087–1100.
38. LaBella F. S., Vivian S. //Exp. Gerontol. – 1975. – V. 10. – P. 185–188.
39. Liu H., Bravata D. M., Olkin I. et al. //Ann. Intern. Med. – 2007. – V. 146. – P. 104–115.
40. Ma T. C., Beuscher J. L., Oatis B. et al. //Neurosci. Lett. – 2007. – V. 411. – P. 98–103.
41. Medina D., Shepherd F. //Cancer Lett. – 1980. – V. 8. – P. 241–245.
42. Miller R. //Fundamental Immunology. 4th ed. /Ed. by W. E. Paul. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publ., 1999. – P. 974–965.
43. Navarro A., Gomez C., Sanchez-Fino M. -J. et al. //Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2005. – V. 280. – P. 1392–1399.
44. Ooka H., Shinkai E. //Mech. Ageing Dev. – 1986. – V. 33. – P. 275–282.
45. Popovich I. G., Zabezhinski M. A., Egormin P. A. et al. //Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2005. – V. 37. – P. 1117–1129.
46. Schroeder H. A., Mitchener M. //J. Nutr. – 1971. – V. 101. – P. 1531–1540.
47. Schwartz A. G., Whitcomb J. M., Nyce J. W. et al. //Adv. Cancer Res. – 1988. – V. 51. – P. 391–424.
48. Sohal R. S., Kamzalov S., Sumien N. et al. //Free Radic. Biol. Med. – 2006. – V. 40. – P. 480–487.
49. Stewart P. M. //N. Engl. J. Med. – 2006. – V. 355. – P. 1724–1726.
50. Trichopoulou A., Vasilopoulou E. //Br. J. Nutr. – 2000. – V. 84 (Suppl. 2). – P. S205–S209.
51. Valenti G. //Aging Clin. Exp. Res. – 2006. – V. 18. – P. 277–300.
52. Winter J. C. //Physiol. Behavior. – 1998. – V. 6. – P. 425–433.
53. Wolf E., Kahnt E., Ehrlein J. //Mech. Ageing Dev. – 1993. – V. 68. – P. 71–87.
54. Zs-Nagy I., Harman D., Kitani K., eds. Pharmacology of Aging Process. Methods of Assessment and Potential Interventions//Ann. NY Acad. Sci. – 1994. – V. 717.