

**РОЛЬ СИСТЕМЫ ГОРМОН РОСТА—ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ  
ФАКТОР РОСТА-1—ИНСУЛИН В СТАРЕНИИ И ДОЛГОЛЕТИИ:  
ЭВОЛЮЦИОННЫЙ АСПЕКТ**

© В. Н. Анисимов

Отдел канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова  
Росмедтехнологий, Россия, Песочный-2, 197758, Санкт-Петербург,  
e-mail: aging@mail.ru

В статье представлены данные, свидетельствующие о ключевой роли системы гормон роста—инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)—инсулин в механизмах старения различных организмов — от нематоды до человека. Рассмотрены гены, контролирующие эту систему, и видовые особенности их регулирующего влияния на продолжительность жизни и ассоциированную с возрастом патологию. Обсуждаются перспективы генетических модификаций и применения фармакологических препаратов, влияющих на различные звенья системы гормон роста—IGF-1—инсулин, для профилактики преждевременного старения и развития новообразований, механизмы их геропротекторного и антиканцерогенного эффектов.

*Ключевые слова:* гормон роста, IGF-1, инсулин, антидиабетические бигуаниды, старение, рак.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 94. № 9. С. 00—00. 2008

*V. N. Anisimov.* THE ROLE OF GROWTH HORMONE—INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1—INSULIN SIGNALING IN AGING AND LONGEVITY: EVOLUTIONAL ASPECT. Department of Carcinogenesis and Oncogerontology, the N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Pesochny-2, St. Petersburg 197758, Russia; e-mail: aging@mail.ru.

Growth hormone (GH)/ insulin-like growth factor 1 (IGF-1)/ insulin signaling molecules linked to longevity include DAF-2 and insulin-receptor and their homologues in mammals, and inactivation of corresponding genes followed by increased life span in nematodes, fruit flies, and mice. It is possible that the life-prolonging effect of calorie restriction is due to decreasing IGF-1 levels. A search of pharmacological modulators of life-span-extending mutations in the GH/IGF-1/ insulin signaling pathway and mimetic effects of caloric restriction is a priority directions in the regulation of longevity. Some literature and our own observations suggest that antidiabetic drugs could be promising candidates for both life span extension and prevention of cancer.

*Key words:* growth hormone, IGF-1, insulin, antidiabetic drugs, life span, cancer.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 94. N 9. P. 00—00 2008

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СИСТЕМЫ  
ГОРМОН РОСТА—IGF-1—ИНСУЛИН В ОРГАНИЗМЕ**

Одной из наиболее «горячих точек» в современной геронтологии является вопрос о роли возрастных изменений в системе гормон роста—инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)—инсулин в механизме старения [3, 11, 19, 73]. Эта система

эволюционно чрезвычайно консервативна, и ее строение и функция весьма сходны у дрожжей, нематод, дрозофил, мыши и человека (рис. 1) [3, 15, 46, 76].

Продуцируемый соматотропными клетками гипофиза гормон роста стимулирует мобилизацию жирных кислот, захват аминокислот, синтез ДНК, РНК и белков, участвует в регуляции деления клетки и тканевой гипертрофии. Секретция гормона роста происходит импульсами, интенсивность которых усиливается вскоре после начала сна. Она регулируется двумя гипоталамическими гормонами: гормоном роста высвобождающим гормоном (GHRH), который вызывает секрецию гормона роста гипофизом, и соматостатином, который ее угнетает. Гормон роста имеет высокую аффинность к рецепторам, которые обнаружены во всех тканях организма. Активация рецепторов гормона роста в печени и в других тканях ведет к стимуляции и секреции IGF-1. Циркулируя в высокой концентрации в крови, IGF-1 стимулирует синтез ДНК, РНК и белков и пролиферацию многих тканей. Гормон роста, GHRH, соматостатин и IGF-1 находятся в отношениях, функционирующих по принципу обратной связи.

IGF-1 представляет собой полипептид, имеющий в составе около 70 аминокислот, обладающий инсулиноподобной активностью и играющий основную роль в клеточной пролиферации, подавлении апоптоза, а также дифференцировке многих клеток человеческого организма. Его присутствие необходимо клеткам в G<sub>1</sub>-фазе, а также для вступления клеток в S-фазу клеточного цикла [65]. Функции IGF-1 шире, чем роль только звена в передаче ростового сигнала, что подтверждается также тем обстоятельством, что IGF-1 и его рецепторы экспрессируются практически во всех известных тканях [65]. Оказывая выраженное анаболическое действие на метаболизм белков и углеводов, IGF-1 увеличивает усвоение клетками аминокислот и глюкозы, стимулирует синтез белков и гликогена. У детей IGF-1 ускоряет рост костной ткани и развитие таких органов, как сердце, печень, почки. Основным местом продукции IGF-1 является печень. IGF-1 опосредует рост-стимулирующее действие гормона роста и, таким образом, является типичным гормоном. Кроме того, IGF-1 играет важнейшую роль в аутокринной и паракринной регуляции разных функций клеток. Важным звеном в обеспечении

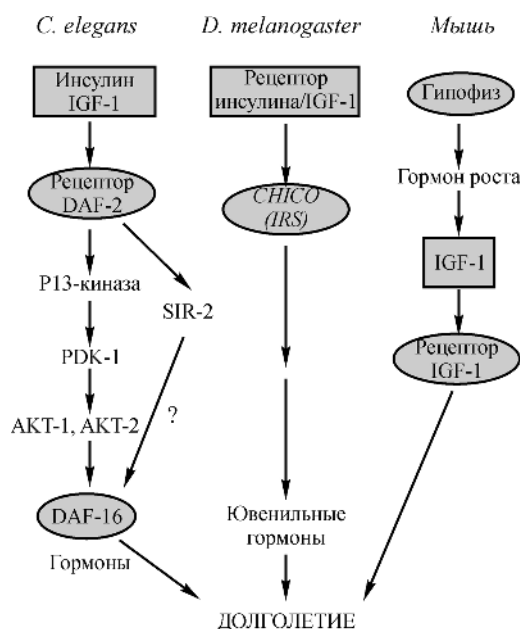


Рис. 1. Эволюционный консерватизм системы передачи сигнала инсулина.

функции IGF-1 является связывающий его белок IGFBP-3, который доставляет IGF-1 в специфические ткани-мишени, защищает IGF-1 от разрушения и регулирует взаимодействие между IGF-1 и IGF-1R [65]. Следует отметить, что IGFBP-3 не только регулирует митогенную активность IGF-1, но также подавляет его антиапоптозный эффект. Установлена тесная связь между системой часовых генов, контролирующей циркадианные функции организма, и системой гормон роста—IGF-1—инсулин [4, 42, 47, 67].

#### ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГОРМОН РОСТА—IGF-1—ИНСУЛИН

С возрастом ночной пик секреции гормона роста снижается как у человека, так и у лабораторных грызунов, сопровождаясь снижением концентрации IGF-1 в плазме крови. Полагают, что возрастное снижение секреции гормона роста обусловлено снижением ответа гипофиза на действие GHRH, продукция которого в свою очередь также уменьшается. Однако имеются убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что возрастное увеличение тонической продукции соматостатина является важным фактором в снижении секреции гормона роста при старении [73]. Кроме того, чувствительность нейронов гипоталамуса, продуцирующих GHRH, к гомеостатическому действию гормона роста также снижается с возрастом. Следует заметить, что старение эпифиза и гипоталамуса затрагивает и такой важный регуляторный механизм, как контроль потребления пищи, т. е. центры аппетита и насыщения [7, 72]. Интересно, что высокожировая диета, ускоряющая старение, приводит у нарушению циркадианных физиологических и молекулярных ритмов в организме [47, 67].

Важным звеном в возрастных нарушениях функции этой системы является уменьшение индуцируемой гормоном роста продукции IGF-1. У старых крыс отмечено двукратное увеличение концентрации рецепторов к гормону роста в тканях, что, однако, не компенсирует возрастное снижение секреции этого гормона. Установлено также, что с возрастом способность гормона роста индуцировать экспрессию гена IGF-1 существенно снижается. Таким образом, и у человека, и у лабораторных животных с возрастом развиваются нарушения в системе передачи сигнала рецептора гормона роста, приводящие к снижению секреции IGF-1 [73].

У мышей IGF-1 необходим для соответствующего внутриутробного и постнатального роста. В течение взрослой жизни, однако, уровень IGF-1 уменьшается. У столетних итальянцев уровень IGF-1 в сыворотке крови исключительно низкий [18]. Эти данные соответствуют представлениям о том, что низкий уровень IGF-1 во время взрослой жизни способствует долголетию нематод, мух и мышей [19, 26, 52]. Один из механизмов, которым IGF-1 может увеличивать продолжительность жизни, состоит в его роли как митогена. Имеется довольно много доказательств того, что избыток IGF-1 увеличивает риск развития рака. Например, у людей с мутацией в гене опухолевого супрессора PTEN, контролирующего IGF-зависимую киназу PI3, с большой частотой развиваются различные новообразования [52]. Соответственно собаки крупных пород, дети с очень большим ростом и больные акромегалией имеют высокий уровень IGF-1 и высокий риск рака [51].

Одним из важных свойств гормона роста и IGF-1 является их влияние на функцию головного мозга. Оба гормона стимулируют синтез ДНК, РНК и белков в мозгу, образование нейритов, пролиферацию олигодендроцитов и выживание нейронов и глии *in vitro*, усиливают образование синапсов в мышцах и способствуют репарации нервной ткани. IGF-1 участвует в регуляции уровня обмена кальция в мозгу и экспрессии онкогена *c-fos*. Введение гормона роста увеличивало концентрацию IGF-1 в головном мозгу и защищало нейроны от гибели в условиях ишемии, что свидетельствует о его способности преодолевать гематоэнцефалический барьер [73]. Имеются убедительные доказательства избирательной сти-

муляции введением IGF-1 утилизации глюкозы в мозгу старых крыс, а также нейротропного действия IGF-1. Так, введение его в желудочки головного мозга старых животных увеличивало утилизацию глюкозы и активность глутамата в областях мозга, связанных со способностью к обучению и памяти [56].

Последствия низкого уровня IGF-1 не столь очевидны. Имеются указания, что низкий уровень IGF-1 увеличивает уязвимость (frailty), мышечную слабость и хрупкость костей. Если это так, то низкий уровень IGF-1 в молодом возрасте может иметь неблагоприятные последствия, увеличивая вероятность переломов костей в пожилом возрасте, но в конечном счете благоприятный эффект у очень старых [18].

#### ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СИСТЕМЫ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА В СИСТЕМЕ ГОРМОН РОСТА—IGF-1—ИНСУЛИН ПРИ СТАРЕНИИ У ЖИВОТНЫХ РАЗНЫХ ВИДОВ

Человек. В зависимости от того, на какие основные функции клеток и организма в целом влияют те или иные гены, модифицирующие процесс старения, они могут быть объединены в три категории: гены, регулирующие метаболизм ДНК (*CKN1*, *Lamin A*, *WRN*, *XPD*, *Terc*, *PASG*, *ATM* и *p53*), гены энергетического обмена и оси гормон роста—IGF-1 (*GH/BP*, *GHRHR*, *IGF-R1*, *Pit1*, *Prop1*, *MUPA*), и гены, регулирующие ответ на окислительный стресс (*MSRA*, *p66<sup>shc</sup>*, *Thdx1*) [31].

Ген IGF-1 человека расположен на длинном плече хромосомы 12, представлен 6 экзонами и включает 90 тыс. п. о. Были обнаружены различные генетические полиморфизмы сигнального пути IGF-1 у человека, причем с разной степенью воспроизводимости, и установлена их связь с плотностью костей, ростом и раком. По крайней мере два полиморфизма, один по гену рецептора *IGF1-R* и другой, около *PIK3CB*, который кодирует проведение сигнала IGF-1, гомологичный гену *age-1* нематоды, ассоциированы с уменьшенным уровнем IGF-1 и увеличением продолжительности жизни или «успешным старением» [24]. Наиболее частые аллели IGF-1 (19 и 20 СА повторов) ассоциированы с максимальным уровнем IGF-1 в сыворотке крови. Отсутствие этих аллелей проявляется значительным снижением уровня IGF-1, что ассоциировано с повышенным риском внезапной остановки сердца и переломов костей [6]. Низкий уровень IGF-1 коррелирует с высокой смертностью, а его повышенному уровню соответствует увеличение мышечной массы и физической силы у пожилых людей. При этом существенно возрастает риск развития злокачественных новообразований [18]. Анализ аллельного полиморфизма генов, контролирующих различные компоненты системы передачи сигнала (*GHRH*, *GHI*, *IGF1*, *INS*, *IRS1*), показал, что у женщин-носителей аллеля *GHI* SNP в среднем на 2 см меньше рост и на 20 % снижен риск смерти по сравнению с носительницами аллеля дикого типа [79]. У мужчин эта закономерность не прослеживалась.

В механизме возрастного нарушения передачи сигнала гормона роста определенную роль играет увеличение обновления рецептора гормона роста, а также точечные мутации, посттрансляционные модификации рецепторного белка и увеличение активности фосфатазы фосфотиروزина [73]. Концентрация рецепторов IGF-1 и уровень специфически связывающего его белка в тканях с возрастом не изменяется. Полиморфизм GA гена рецептора IGF-1 (*IGF-IR*) ассоциирован с низким уровнем IGF-1 в плазме крови и чаще встречается у долгожителей [24]. Полагают, что паракринная экспрессия IGF-1 в старческом возрасте может быть важным механизмом поддержания нормальной функции тканей в ответ на специфические стимулы. В целом же возрастное снижение уровня IGF-1 в плазме крови может быть важным фактором в снижении пролиферативной активности тканей и соответственно в развитии ряда ассоциированных с возрастом патологических процессов. Следует отметить, что, поскольку как гормон роста, так

и IGF-1 стимулируют пролиферацию эндотелиальных клеток сосудистой стенки, образование трубок и ангиогенез в целом, снижение их продукции с возрастом является существенным фактором развивающейся при старении сосудистой недостаточности.

В работе [9] было проанализировано возрастное распределение частот аллелей АпоСIII, один из которых располагается в 5'-нетранслируемой области этого гена (T-455C) в пределах функционального участка связывания инсулина, в группе из 137 престарелых жителей Санкт-Петербурга (возраст 70—106 лет) и контрольной группы из 110 школьников (возраст 6—17 лет). Было установлено, что частота мутационного события в IRE гена АпоС-III человека строго положительно коррелирует с продолжительностью жизни. Таким образом, впервые представлены доказательства, что мутация в системе передачи сигнала инсулина, находящаяся ниже гена *daf-16*, непосредственно связана с долголетием. В этой связи представляется очень важным оценить структурную организацию (полиморфизм) IRE других генов, регулируемых инсулином, и их вклад в долголетие.

Несмотря на то что введение гормона роста и IGF-1 старым животным оказывало ряд благоприятных эффектов, в частности стимулировало внутриклеточный синтез белка, когнитивные функции, толщину кожи, массу костей, иммунную функцию и рост сосудов у животных и человека, длительное их применение может представить большую опасность для организма, стимулируя развитие неопластического процесса [3, 12, 50]. У человека высокий уровень IGF-1 в крови является фактором риска для рака молочной железы, рака легких и предстательной железы, тогда как снижение его может быть важным в профилактике возрастной патологии [73]. Вместе с тем при синдроме Ларона, обусловленного дефектом рецептора гормона роста, когда имеет место снижение уровня гормона роста или IGF-1, наблюдаются уменьшение продолжительности жизни, массы мышечной и костной ткани, увеличение содержания жира в теле, гипертония, поведенческие проблемы, резистентность к инсулину и ранний атеросклероз [53]. Увеличение смертности, которое наблюдается при дефиците гормона роста у пациентов с гипопитуитаризмом, сопровождается также отсутствием продукции АКТГ. Мутации, аналогичные мутациям *prop-1*, которые у мышей увеличивают продолжительность жизни, у человека приводят к карликовости, морщинистости кожи, снижению интеллекта, но не сокращают продолжительность жизни. При этом АКТГ продуцируется в достаточном количестве. Последнее обстоятельство позволяет предположить, что повышенная смертность при гипопитуитаризме обусловлена АКТГ, а не дефицитом гормона роста [53].

В целом дефицит гормона роста и IGF-1 у человека ассоциируется с серьезной патологией и заболеваниями. Однако нормальная продолжительность жизни у отдельных пациентов с мутациями, аналогичными тем, что приводят к увеличению продолжительности жизни у мышей, позволяет предполагать, что, снижая уровень гормона роста и IGF-1, можно увеличить продолжительность жизни у человека.

На основании представлений о едином элевационном механизме старения В. М. Дильман [7, 33] рассматривал и роль возрастных нарушений в метаболическом гомеостазе в развитии ожирения, предиабета и атеросклероза. Неизбежное возрастное увеличение веса тела и содержания в нем жира он считал следствием генетически запрограммированного повышения порога чувствительности гипоталамического центра насыщения к «глюкозному и инсулиновому сигналам», причем ведущее значение в развитии метаболических нарушений придавалось инсулину. В регуляции системы энергетического гомеостаза наряду с инсулином ключевую роль играют, по мнению В. М. Дильмана, также гормон роста, глюкоза и жирные кислоты. По данным, полученным в его лаборатории, уже в среднем возрасте у людей наблюдается снижение чувствительности системы «гипоталамус—гормон роста» к ингибированию глюкозой, что, как считалось, приводило затем к снижению чувствительности к инсулину, увеличению уровня жирных

кислот, которые в свою очередь вызывали с возрастом снижение в крови уровня гормона роста. Все эти изменения, как полагал В. М. Дильман, лежат в основе развития предиабета, ожирения и условий, способствующих развитию атеросклероза.

F. S. Facchini и соавт. [38] указывают, что гиперинсулинемия может способствовать окислительному стрессу и тем самым независимо от гипергликемии ускорять старение и формирование ассоциированных с возрастом заболеваний, таких как сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь и рак. Гиперинсулинемия развивается вторично в связи с нарушенной способностью инсулина стимулировать метаболизм глюкозы в скелетных мышцах (резистентность к инсулину). Другой, способствующий старению, эффект инсулина состоит в стимуляции полиненасыщенных жирных кислот и угнетению протеосома. Доказано, что у столетних существенно реже наблюдается резистентность к инсулину и чаще сохранена функция  $\beta$ -клеток инсулярного аппарата, чем в более молодых возрастных группах [64].

*Круглые черви.* Существование популяций нематоды *C. elegans* с разной длительностью жизни убедительно свидетельствует о том, что темп старения находится под генетическим контролем. С помощью химических мутагенов удалось получить червей с большей на 50 % средней и в большей на 100 % максимальной продолжительностью жизни, чем у их предшественников. Был идентифицирован ген *age-1*, модификация или супрессия продукта которого приводила к увеличению продолжительности жизни [39]. Генетический анализ выявил червей со специфическими комбинациями мутаций, живущих в пять раз дольше, чем нормальные, с удлинением каждой фазы жизненного цикла. Показано, что группа генов *C. elegans*, имеющих отношение к контролю продолжительности жизни (*age-1*, *daf-2*, *daf-23*, *spe-26*, *clk-1*), является частью общего генетического пути и контролируется геном *age-1*. Весьма важным является наблюдение, что ген *daf-2* является гомологом рецептора инсулина [39]. Уменьшение активности этого гена приводит к существенному (в 2 раза) увеличению продолжительности жизни нематод. Были идентифицированы механизмы участия *daf-2* в этом процессе [16]. Изучение возрастной динамики экспрессии полного транскрипта нематоды показало, что увеличение активности генов *ins-2* и *ins-18* у старых нематод ответственно за снижение передачи сигнала инсулина и устойчивости к стрессу [55].

*Плодовые мухи.* У дрозофил система передачи сигнала от инсулина и IGF-1 регулирует размеры тела и так же, как и у нематод, продолжительность жизни. Мутации в регуляторном участке гомолога рецептора инсулина (*chico*) у дрозофил сопровождаются увеличением продолжительности жизни на 45 % [29]. Если же мушки были гетерозиготны по двум различным мутациям в рецепторе инсулина—IGF-1, то продолжительность их жизни была на 85 % дольше особей дикого типа [77]. При этом мушки были стерильны, и их яичники напоминали яичники мух дикого типа в диапаузе. Оба типа мутаций в рецепторе инсулина сопровождались также увеличением активности супероксиддисмутазы. Хотя параллели между системами регуляции инсулина у нематод и плодовых мух весьма отчетливы, имеются и определенные различия. Полагают, что не все компоненты механизма передачи сигнала инсулина имеют отношение к регуляции продолжительности жизни [46].

*Мыши.* Применение методов генной инженерии позволило получить линии мышей с увеличенной продолжительностью жизни [3, 8]. Гомозиготные мыши с «выключенным» геном рецептора гормона роста (*GHR*<sup>-/-</sup>) живут значительно дольше, чем гетерозиготные (*GHR*<sup>+/-</sup>) животные или мыши дикого типа (*GHR*<sup>+/+</sup>) [30,48]. У мышей *GHR*<sup>-/-</sup> наблюдаются замедление роста, пропорциональная карликовость, уменьшение длины костей и содержания костных минералов, отсутствие рецептора гормона роста и гормон роста-связывающего белка, значительное уменьшение содержания в крови IGF-1 и связывающего его белка-3 и увеличение в сыворотке крови концентрации гормона роста.

Карликовые мыши Эймса являются гомозиготными аутосомально-рецессивными мутантами, несущими единичные точечные мутации в гене *Prophet pit-1*, и живут на 50—64 % дольше (самцы и самки соответственно), чем «дикий» тип [26]. Эта модель — один из первых примеров способности единичного гена значительно продлевать жизнь у млекопитающих. У этих мышей снижен уровень пролактина, тиреоидстимулирующего гормона, гормона роста, IGF-1 и инсулина в крови, повышена чувствительность к инсулину и снижена температура тела [19]. Как самцы, так и самки карликовых мышей бесплодны, у них выражена иммунодепрессия. Показано, что у этих мышей в печени снижен уровень глутатиона и аскорбиновой кислоты и увеличена активность каталазы по сравнению с контролем, что проявляется большей устойчивостью к окислительному стрессу [19]. Карликовые мыши Снелл (Snell), у которых имеется мутация в гене *Pit1* (гипофизарно-специфичный транскрипционный фактор 1), также живут много дольше, чем нормальные мыши, что связывают с дефицитом у них продукции гормона роста [41].

У самок гетерозиготных мышей *Igf1r<sup>+/-</sup>* с частично нокаутированным геном рецептора IGF-1 наблюдали увеличение средней продолжительности жизни на 33 % по сравнению с самками дикого типа ( $p < 0.001$ ), тогда как у самцов она увеличивалась лишь на 16 %. У этих мышей не наблюдалось карликовости, а основной обмен, температура тела, потребление корма, физическая активность и фертильность не отличались от контроля. Отмечена большая устойчивость этих мышей к окислительному стрессу по сравнению с контролем (*Igf1r<sup>+/+</sup>*) [44]. У мышей *FIRKO* с избирательно нокаутированным в жировой ткани рецептором инсулина снижалось содержание жира в теле и на 18 % увеличивалась средняя и максимальная продолжительность жизни [23]. У этих мышей была нарушена толерантность к глюкозе, однако количество потребляемого ими корма не отличалось от такового у мышей дикого типа. Эти наблюдения позволяют предполагать увеличение основного обмена у мышей *FIRKO*. Возможно, что уменьшение массы жира в теле сопровождается снижением образования свободных радикалов. Интересно, что имеется очевидный параллелизм в фенотипических характеристиках мышей *FIRKO* и столетних людей [19].

У мышей с нокаутированным геном рецептора инсулина (*Irs2<sup>-/-</sup>*) наблюдалась задержка роста головного мозга и развитие фатального диабета, тогда как при выключении только одного аллеля этого гена (*Irs2<sup>+/-</sup>*) у мышей в возрасте 2 месяцев имел место нормальный метаболический фенотип, а в возрасте 22 месяцев был некоторый избыток веса, несмотря на одинаковое с мышами дикого типа потребление корма, они были чувствительнее к инсулину, поскольку уровень инсулина и глюкозы натощак у них был ниже [75]. Средняя продолжительность жизни мышей *Irs2<sup>+/-</sup>* была на 17 % больше, чем в контроле, увеличивалась и максимальная продолжительность их жизни. Важно отметить, что продолжительность жизни также увеличивалась, если нокаутировали *Irs2* только в головном мозгу мышей. При этом эти особи были резистентны к инсулину, у них наблюдалась гиперинсулинемия и сниженная толерантность к глюкозе. Причины этого противоречия неизвестны. Тем не менее результаты этой работы свидетельствуют о том, что у млекопитающих головной мозг (прежде всего гипоталамус) является местом, где уменьшение сигналов системы IGF-1—инсулин реализует свое влияние на продолжительность жизни, так же, как это наблюдается у нематод и плодовых мушек [82].

Компенсаторная гиперинсулинемия развивается для поддержания углеводного гомеостаза, предотвращая развитие угрожающего жизни диабета 2-го типа. Однако увеличение циркулирующего инсулина может оказывать негативное влияние на головной мозг, приводя к укорочению продолжительности жизни. Прямое ослабление передачи сигнала инсулина на его рецепторы в мозгу, как это показано в работе [75], позволяет мозгу старых животных избегать неблагоприятного эффекта гиперинсулинемии, приводя к избытку веса тела и увеличению

продолжительности жизни. Как полагают авторы, умеренные физические упражнения, ограничение калорийности питания и снижение веса, т. е. воздействия, снижающие уровень циркулирующего инсулина, могут увеличивать продолжительность жизни, ослабляя действие инсулина в головном мозгу.

## РОЛЬ ГЕНОВ-СИРТУИНОВ В СТАРЕНИИ ОРГАНИЗМОВ РАЗНЫХ ВИДОВ

Установлено, что ограничение калорийности питания практически всех биологических объектов сопровождается увеличением продолжительности жизни [3, 58, 70]. Ключевым биологическим параметром при этом является низкий уровень инсулина и IGF-1. Логично предположить, что генетически детерминированные изменения в геноме, приводящие к эффектам ограничения калорийности питания, могут реализоваться увеличением индивидуальной продолжительности жизни.

Гены семейства сиртуинов (SIRTUIN — silence information regulators — регуляторы замалчивания информации). Один из генов этого семейства *Sir2*, открытый в 2001 г. у дрожжей, оказался непосредственно вовлеченным в регуляцию процессов старения у разных организмов (дрожжи, аскарида, дрозофила и мыши). Гены этого семейства активируются под влиянием дефицита калорий в организме, а также под действием других стрессорных факторов [43]. Их непосредственным индуктором является никотинамид динуклеотид (НАД) — продукт окисления НАД-Н<sup>+</sup>. Идентифицировано 7 гомологов *Sir2* у млекопитающих (*SIRT1—SIRT7*). Белки, кодируемые генами *SIRT*, стимулируют выработку различных сигнальных молекул, включая инсулин и IGF-1, повышают стабильность ДНК, активируют репаративные и защитные механизмы клетки, повышают скорость энергообмена и устойчивость к окислительному стрессу, угнетают функции апоптозных генов, координируют реакцию на стресс клетки и организма в целом [22, 43].

Координирующие эффекты генов этого семейства реализуются через белковые продукты других регуляторных генов, таких как *P53*, *FOXO*, *Ku70*, *MYOD*, *NCoR*, через гистоны H3, H4 и H1 и гены, регулирующие ацетилирование гистонов P300 [22, 43, 83]. Результатом экспрессии генов *SIRT* являются увеличение продолжительности жизни клеток и организма в целом. *SIRT6* — связанный с хроматином ядерный белок — увеличивает резистентность ДНК к повреждению и подавляет геномную нестабильность в мышечных клетках, активно участвует в эксцизионной репарации оснований ДНК.

Нокаут одного из сиртуиновых генов (*SIRT6*) сопровождался очень ранним (в возрасте 2—3 недель) появлением признаков ускоренного старения (замедление роста, потеря подкожного жира, кахексия, развитие лордокифоза и выраженной лимфопении, метаболические дефекты, включая гипогликемию и дефицит IGF-1, при нормальном уровне гормона роста) и ранней смертью до достижения возраста 4 недель [61]. Предполагается, что одной из функций *SIRT6* является поддержание нормальной репарации ДНК, тогда как выключение этого гена приводит к развитию множественных нарушений, весьма напоминающих ассоциированные с возрастом дегенеративные процессы. Клетки, дефицитные по *SIRT6*, чрезвычайно чувствительны к действию активных форм кислорода, индуцируемых ионизирующей радиацией или H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, а также алкилирующими агентами, но не ультрафиолетовым облучением, что подтверждает роль этого гена в регуляции эксцизионной репарации оснований ДНК [61]. Показано, что у млекопитающих онкосупрессорный белок p53 является мишенью для деацетилирования белком Sirt1 [28].

Суперэкспрессия ортолога *SIR2*, *sir-2.1*, сопровождалась увеличением продолжительности жизни нематод на 50 %, и это увеличение реализуется при участии транскрипционного фактора FOXO DAF-16, который регулируется системой инсулин—IGF-1 [78]. Было также установлено, что *sir2.1* играет основную роль в ре-



гуляции продолжительности жизни нематод ограниченной калорийно диетой, причем этот ген имеет как общие с *daf16* регуляторные влияния на продолжительность жизни, так и независимые от него механизмы [80]. У плодовых мух *Sir2* ортолог *dSir2* также увеличивает продолжительность жизни [68]. У линий дрозофил с отсутствием *dSir2* ограничение калорийности питания не увеличивает продолжительность жизни, что свидетельствует о том, что у плодовых мух эффект такой диеты реализуется через *Sir2*-зависимый механизм [68].

Как уже отмечалось выше, сиртуиновый ген *SIR2/sirt1* оказывает влияние на продолжительность жизни многих организмов, включая дрожжи, нематоду *C. elegans* и мышей. При исследовании ассоциации вариантов гомолога гена *SIRT1* с долголетием у человека были определены частоты 5 одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNPs), распределенных по всему гену, включая промоторный регион, в банке из 1773 образцов ДНК от долгожителей (90- и 100-летних) и в соответствующей контрольной группе образцов ДНК молодых людей [40]. Анализ результатов показал, что у представителей немецкой популяции никакой ассоциации долголетия с любым из SNPs полиморфизмов не наблюдается. Исследования другого гомолога гена *SIR2* у человека — *SIRT3*, кодирующего митохондриальный белок, показали, что только у мужчин имеется ассоциация между этим сиртуином и долголетием в итальянской популяции [69]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что вариации в самом *SIRT3* или в гене, который тесно с ним связан, могут модулировать ожидаемую продолжительность жизни у людей [69].

Сведения о генах, участвующие в метаболизме или регулирующие систему гормон роста—IGF-1—инсулин, и их роль в старении животных разных видов суммированы в табл. 1.

Использование микрочиповой технологии изучения транскриптома позволило сравнить особенности его изменения при старении разных видов животных: нематоды, плодовой мухи, мыши и человека [8, 60]. Было установлено, что у двустоль дивергентно различных видов, как *C. elegans* и *D. melanogaster*, программа изменений экспрессии генома при старении весьма сходна и включает гены, вовлеченные в метаболизм митохондрий, репарацию ДНК, катаболизм, пептидолизис и клеточный транспорт. Большинство наблюдавшихся изменений начиналось в раннем возрасте. Ключевое значение придается возрастным изменениям экспрессии генов, регулирующих передачу сигнала в системе инсулин—IGF-1. У нематод изменения в экспрессии гена *daf-2* выявляются уже в 1-й день взрослой жизни особи [32]. У мышей сигналы инсулиновой системы начинают стимулировать увеличение жировой массы и веса тела до периода полового созревания [22]. Изменения генов системы регуляции митохондриального окислительного дыхания также начинаются очень рано как у нематоды, так у плодовых мух и млекопитающих [60]. Суммируя имеющиеся в литературе данные по генам семейства сиртуинов, V. Longo и B. Kennedy [54] пришли к выводу, что *Sir2* деацетилазы в определенных условиях могут как замедлять, так и ускорять старение. Уменьшение активности генов *Sir2/Sir1* может увеличивать продолжительность жизни, вызывая состояние, напоминающее развивающееся при ограничении калорийности питания, тогда как избыточная экспрессия *Sir2/Sir1* индуцирует другие изменения, ведущие к замедлению старения, например снижение содержания жира и усиление физической активности.

## АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА КАК ГЕРОПРОТЕКТОРЫ

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 био-

Таблица 1  
Гены, участвующие в метаболизме или регулирующие систему  
гормон роста—IGF-1—инсулин, и их роль в старении

Ген	Функция	Модификация гена, фенотип	Изменение продолжительности жизни, %
<b>Нематода (<i>Caenorhabditis elegans</i>)</b>			
<i>age1</i>	Фосфатидил-инозитол-3-кираза	Мутация	+100
<i>Ceinsulin-1</i>	Гомолог инсулина / IGF-1 млекопитающих	»	+30—40
<i>daf-2</i>	Инсулиновый сигнал, гомолог гена рецептора инсулина человека	»	+100
<i>eat-2</i>	Субъединица н-ацетилхолинового рецептора	»	+20—30
<i>Ins-1</i>	Инсулинподобный белок	Суперэкспрессия	+25
<i>Isp-1</i>	FeS-белок митохондриального комплекса III	Мутация	+60—100
<i>tkr-1</i>	Рецептор тирозинкиназы	Суперэкспрессия	+40—100
<b>Плодовая мушка (<i>Drosophila melanogaster</i>)</b>			
<i>chico</i>	Субстрат рецептора инсулина	Нокаут	+48
<i>InR</i>	Инсулиноподобный рецептор	Мутация, карликовость	+50
<i>Indy</i>	Ко-переносчик Na-дикарбоновых метаболитов в цикле Кребса	Мутация	+100
<i>Mth</i>	Гомолог мембранного GTP-связывающего белка	»	+35
<i>sod-1</i>	Cu/Zn-супероксид дисмутаза	Суперэкспрессия в мотонейронах	+40
<b>Мышь домовая (<i>Mus musculus</i>)</b>			
<i>FIRKO</i>	Рецептор инсулина в адипоцитах	Нокаут	+16—30
<i>GHR/BR</i>	Трансмембранный рецептор гормона роста	»	+25
<i>GHRHR</i>	Регуляция синтеза и секреции гормона роста в гипофизе	»	+24
<i>IGF-R1</i>	Рецептор IGF-1	Частичный нокаут	+16—33
<i>IRS2</i>	Рецептор инсулина	Нокаут в головном мозгу	+17
<i>Pit1</i>	Гипофизарный фактор транскрипции	Мутация	+45
<i>α-MUPA</i>	Активатор плазминогена, угнетает аппетит	Суперэкспрессия	+20
<i>Prop1</i>	Гипофизарная транскрипционная активация	Мутация	+50—65
<i>p66<sup>shc</sup></i>	Адапторный белок окислительного стресса	Нокаут	+30
<b>Человек (<i>Homo sapiens</i>)</b>			
<i>IGF-R1</i>	Рецептор IGF-1	Внутриутробная задержка роста, ментальная задержка	↓
<i>GH-1</i>	Пролиферация тканей	Синдром Ларона	↓
<i>Pit1</i>	Гипофизарный фактор транскрипции	Гипофизарная недостаточность	↓
<i>Prop1</i>	Гипофизарная транскрипционная активация	Krk «маленькие люди»; мутации	Не изменена

синтез, снижать концентрацию в крови холестерина, триглицеридов и инсулина, а также биосинтез холестерина и, кроме того, уменьшать массу тела [7, 11, 33, 62]. Эти свойства антидиабетических бигуанидов, а также способность устранять явления метаболической иммунодепрессии послужили основанием для их использования в качестве геропротекторов и в онкологической клинике для нормализации некоторых нарушений обмена и иммунитета, свойственных онкологическим больным [20, 33].

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 (табл. 2). Было также показано, что буформин способен увеличивать продолжительность жизни нематоды *C. elegans* [17].

В опытах на самках крыс буформин или фенформин вводили начиная с 3.5-месячного возраста до естественной гибели животных [2, 13]. В возрасте 16—18 месяцев у 38 % контрольных животных были выявлены 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 месяца увеличил ее максимальную длительность. При этом в 1.3 раза снизилась

Таблица 2  
Влияние антидиабетических бигуанидов на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей и крыс

Линия животных	Воздействие	Количество животных	Продолжительность жизни, сут			Авторы (№ по списку литературы)
			средняя	последних 10 %	максимальная	
Мыши						
C3H/Sn	Контроль	30	450 ± 23.4	631 ± 11.4	643	[35]
	Фенформин	24	545 ± 39.2 (+21.1 %)	810 ± 0** (+28.4 %)	810 (+26 %)	
HER-2/neu	Контроль	34	264 ± 3.5	297 ± 7.3	311	[14]
	Фенформин	32	285 ± 5.2* (8 %)	336 ± 2.7* (+13.1 %)	340 (9.3 %)	
SHR	Контроль	50	388 ± 29.2	727 ± 22.5	814	[5]
	Фенформин	50	535 ± 31.9 (+37.9 %)**	878 ± 6.6 (+20.8 %)**	898 (+10.3 %)	
NMRI	Контроль	50	346 ± 11.9	480 ± 9.2	511	[66]
	Диабенол	50	369 ± 12.9	504 ± 6.4* (+13.3 %)	518 (+1.4 %)	
Крысы						
ЛЮ	Контроль	41	652 ± 27.3	885 ± 11.3	919	[10, 13]
	Фенформин	44	652 ± 28.7	974 ± 16.2** (+10.1 %)	1009 (+9.8 %)	
	Контроль	74	687 ± 19.2	925 ± 22.5	1054	[2, 13]
	Буформин	42	737 ± 26.4 (+7.3 %)	1036 ± 38.9* (+12 %)	1112 (+5.5 %)	

Примечание. Различие с контролем достоверно: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$  (тест Стьюдента).

по сравнению с контролем частота спонтанных опухолей [13]. При длительном введении фенформина самкам мышей линии СЗН/Sn средняя продолжительность их жизни увеличилась на 21 %, а максимальная — на 26 %, при этом в 4 раза уменьшилась частота спонтанных опухолей [35].

Применение буформина и особенно фенформина в настоящее время ограничено или не практикуется, что обусловлено высоким риском побочных эффектов, в частности лактатного ацидоза. Используемый в настоящее время метформин вызывает меньше осложнений, чем эти препараты, однако его влияние на продолжительность жизни и развитие опухолей в эксперименте не было изучено. В наших опытах [14] введение метформина трансгенным HER-2/neu мышам несколько снижало потребление ими корма и не оказывало влияния на динамику веса тела. В опухолях контрольных и получавших метформин мышей исследовали экспрессию мРНК, кодирующей лимфоцит-ассоциированные белки гранзим В и перфорин. Экспрессия мРНК этих цитолитических молекул не была обнаружена в контроле, но была существенно увеличена у мышей, получавших метформин. Введение метформина сопровождалось замедлением возрастного увеличения уровня глюкозы, а также некоторое уменьшение уровня инсулина, триглицеридов и суммарных липопротеидов в сыворотке крови по сравнению с контролем, в то время как различий в концентрации тиреоидных гормонов в крови животных не наблюдалось. Под влиянием метформина увеличивалась средняя продолжительность жизни всех и последних 10 % мышей, наблюдалось отчетливое замедление нарастания частоты возникновения, уменьшение множественности и размеров аденокарцином молочной железы. Полученные данные свидетельствуют о замедлении под влиянием метформина старения и развития опухолей молочных желез у трансгенных мышей HER-2/neu.

В опытах на самках мышей SHR введение метформина в дозе 100 мг/кг с 2-месячного возраста сдвигало вправо кривую выживаемости, на 38 % увеличивало среднюю и на 10 % — максимальную продолжительность жизни [5]. Недавно было показано, что применение метформина увеличивало на 20.1 % среднюю продолжительность жизни самцов трансгенных мышей с болезнью Хантингтона (хореей) [57]. При этом авторы не отметили влияния метформина на динамику веса тела или уровень глюкозы в крови натощак. Метформин не оказывал такого влияния на самок мышей.

Имеются данные об антиокислительном действии антидиабетических бигуанидов, их прямом действии на митохондрии и нейропротекторной активности [3, 11, 20, 49, 54, 63]. Показано, что метформин оказывает влияние на активность тех же генов, экспрессия которых изменяется при ограничении калорийности питания [74]. Это прежде всего гены, регулирующие метаболизм ксенобиотиков, клеточный стресс, энергетический обмен, биосинтез, передачу сигналов и цитоскелет.

На моделях рака молочной железы *in vitro* установлено, что противоопухолевый эффект метформина реализуется по крайней мере частично, путем активации АМР-киназного пути и активации киназы S6 [25, 84]. Метформин подавлял пропорционально дозе пролиферацию и рост клеточных колоний ряда клеточных линий рака молочной железы человека (MCF-7, MCF-7/713, BT-474 и SKBR-3), различающихся по наличию рецепторов к эстрогенам и экспрессии HER-2/neu [1]. Эффект метформина не зависел от наличия или отсутствия в клетках рецепторов к эстрогену и erbB-2 статуса. Методом проточной цитометрии было выявлено, что метформин увеличивает продолжительность G1-фазы клеточного цикла и значительно сокращает продолжительность S-фазы. 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, а в концентрациях 10 и 50 мМ торзмозил 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 перспективный препарат для лечения и профилактики рака молочной железы.

Самкам мышей NMRI и трансгенных мышей HER-2/neu начиная с 2—3-месячного возраста и до конца их жизни вводили новый антидиабетический препарат диабенол [9-диэтиламиноэтил-2,3-дигидроимидазо(1,2 $\alpha$ ) бензимидазол дигидрохлорид] [66]. Диабенол не влиял на динамику веса тела, поглощение корма и жидкости, температуру тела, тормозил возрастные нарушения эстральной функции, уменьшал смертность животных, увеличивал показатели продолжительности жизни самок, в особенности среднюю продолжительность жизни 10 % максимально проживших мышей NMRI. У подопытных животных, получавших препарат, по сравнению с интактным контролем увеличивался латентный период развития опухолей молочных желез, снижалось количество мышей с метастазами этих опухолей в легких и частота злокачественных лимфом. Влияние диабенола на показатели гомеостаза у мышей HER-2/neu выразилось 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. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии токсического и канцерогенного эффекта диабенола и наличии у него некоторого геропротекторного эффекта. Ранее была показана способность диабенола восстанавливать физиологический профиль секреции инсулина, снижать резистентность тканей к инсулину, улучшать утилизацию глюкозы периферическими тканями и пролонгировать глипогликемический эффект инсулина. Показано нормализующее действие диабенола на периферическую утилизацию глюкозы при использовании моделей инсулин-резистентности различного генеза (экзогенной гиперинсулинемии и ожирения у старых животных, сопровождающихся повышенным содержанием гормона в организме), что в первую очередь может быть связано с улучшением чувствительности тканей к инсулину [66].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся данные позволяют рассматривать применение антидиабетических средств в качестве перспективного направления в области профилактики ассоциированной с возрастом патологии. В клинических наблюдениях было установлено, что применение метформина и других бигуанидов снижает более чем на треть общую смертность, смертность от инфарктов миокарда и от осложнений сахарного диабета [36, 71], улучшает выживаемость онкологических больных [20, 33] и снижает риск рака молочной железы у больных сахарным диабетом 2-го типа [37]. В опытах на лабораторных грызунах выявлен геропротекторный эффект антидиабетических препаратов, сопровождавшийся снижением частоты развития спонтанных опухолей. На различных моделях химического и радиационного канцерогенеза установлено, что бигуаниды тормозят развитие индуцированных опухолей [3, 10, 11, 13], а также угнетают рост ряда трансплантируемых опухолей [27, 34]. В целом, имеющиеся данные свидетельствуют о ключевой роли системы гормон роста—IGF-1—инсулин в механизмах старения животных и человека. Сравнение эффектов, вызываемых ограничением калорийности диеты, генетическими модификациями и антидиабетическими препаратами, показывает, что последние имеют ряд очевидных преимуществ перед ограниченным калорийно питанием и могут рассматриваться как адекватные миметики последних (рис. 2, табл. 3) [13, 21, 45, 59, 81].

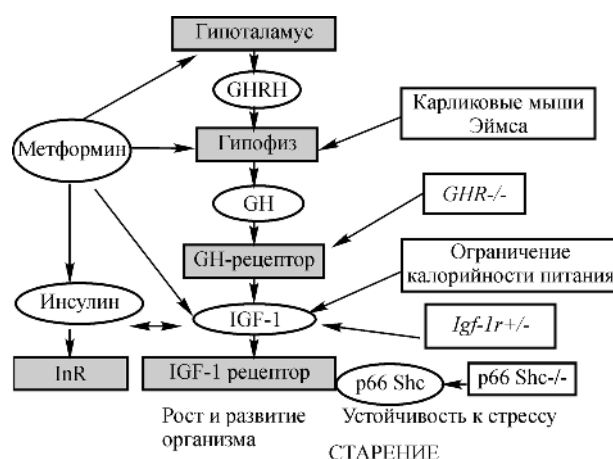


Рис. 2. Система регуляции гормона роста и IGF-1.

Таблица 3  
Сравнительные характеристики у грызунов при нормальном старении, ограничении калорийности питания и воздействии антидиабетических бигуанидов

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

Примечание. ↓ — снижение; ↑ — увеличение; = — нет эффекта; 0 — отсутствует; НД — нет данных; ОКД — ограниченная калорийно диета. <sup>a</sup> Толерантность к глюкозе увеличивалась у самок, но уменьшалась у самцов; <sup>b</sup> репродуктивная функция по отношению к нормально стареющим мышам.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантами РФФИ 05-04-48110 и НШ-5054.2006.4.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Алимova И. Н., Анисимов В. Н., Берштейн Л. М., Liu B., Thor A. D. Антидиабетический препарат метформин подавляет рост клеток рака молочной железы человека *in vitro*. *Вопр. онкологии*. 53, Приложение. 1 : 5—6. 2007.
- [2] Анисимов В. Н. Влияние буформина и дифенина на продолжительность жизни, эстральную функцию и частоту спонтанных опухолей у самок крыс. *Вопр. онкологии*. 26 : 42—48. 1980.
- [3] Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб. Наука. 2003.
- [4] Анисимов В. Н., Виноградова И. А. Световой режим, мелатонин и риск развития рака. *Вопр. онкологии*. 53 : 491—498. 2006.
- [5] Анисимов В. Н., Берштейн Л. М., Егормин П. А., Забежинский М. А., Пискунова Т. С., Попович И. Г., Порошина Т. Е., Семенченко А. В., Юрова М. Н. Влияние метформина на продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей SHR. *Вопр. онкологии*. 54. Приложение 1 : 5—6. 2008.
- [6] Глотов О. А., Баранов В. С. Генетический полиморфизм и старение. *Успехи геронтологии*. 20 (2) : 35—55. 2007.
- [7] Дильман В. М. Четыре модели медицины. М. Медицина. 1987.
- [8] Anisimov S. V. Application of DNA microarray technology to gerontological studies. *Methods Mol. Biol.* 371 : 249—265. 2007.
- [9] Anisimov S. V., Volkova M. V., Lenskaya L. V., Khavinson V. Kh., Solovieva D. V., Schwartz E. I. Age-associated accumulation of the Apolipoprotein C-III gene T-455C polymorphism C allele in a Russian population. *J. Gerontol. Biol. Sci.* 56A : B27—B32. 2001.
- [10] Anisimov V. N. *Carcinogenesis and Aging*. Vol. 2. Boca Raton. CRC Press. 1987.
- [11] Anisimov V. N. Insulin/IGF-1 signaling pathway driving aging and cancer as a target for pharmacological intervention. *Exp. Gerontol.* 38 : 1041—1049. 2003.
- [12] Anisimov V. N. Premature ageing prevention : limitations and perspectives of pharmacological interventions. *Current Drug Res.* 7 : 1485—1504. 2006.
- [13] Anisimov V. N., Semenchenko A. V., Yashin A. I. Insulin and longevity : antidiabetic biguanides as geroprotectors. *Biogerontology*. 4 : 297—307. 2003.
- [14] Anisimov V. N., Berstein L. M., Egormin P. A., Piskunova T. S., Popovich I. G., Zabezhinski M. A., Kovalenko I. G., Poroshina T. E., Semenchenko A. V., Provinciali M., Re F., Franceschi C. Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Exp. Gerontol.* 40 : 685—693. 2005.
- [15] Anisimov V. N., Ukraintseva S. V., Yashin A. I. Cancer in rodents: Does it tell us about cancer in humans? *Nature Rev. Cancer*. 5 : 807—819. 2005.
- [16] Apfeld J., Kenyon C. Cell nonautonomy of *C. elegans daf-2* function in the regulation of diapause and life span. *Cell*. 95 : 199—210. 1998.
- [17] Bakaev V. V. Effect of 1-butylbiguanide hydrochloride on the longevity in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Biogerontology*. 3 (Suppl. 1) : 23—24. 2002.
- [18] Barbieri M., Rizzo M. R., Manzella D., Grella R., Ragno E., Carbonella M., Abbatecola A. M., Paolisso G. Glucose regulation and oxidative stress in healthy centenarians. *Exp. Gerontol.* 38 : 137—143. 2003.
- [19] Bartke A. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in mammalian aging. *Endocrinology*. 146 : 3718—3723. 2005.
- [20] Berstein L. M. Clinical usage of hypolipidemic and antidiabetic drugs in the prevention and treatment of cancer. *Cancer Lett.* 224 : 203—212. 2005.
- [21] Blagosklonny M. V. An anti-aging drug today : from senescence-promoting genes to anti-aging pill. *Drug Discovery Today*. 12 : 218—224. 2007.
- [22] Blinder G., Guarente L. The Sir2 family of protein deacetylases. *Annu. Rev. Biochem.* 73 : 417—435. 2004.
- [23] Bluher M., Kahn B. B., Kahn C. R. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science*. 299 : 572—574. 2003.

- [24] *Bonafe M., Barbieri M., Marchegiani F., Olivieri F., Ragno E., Giampieri C., Mugianesi E., Centurelli M., Franceschi C., Paolisso G.* Polymorphic variants of insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor and phosphoinositide 3-kinase genes affect IGF-I plasma levels and human longevity: cues for an evolutionarily conserved mechanism of life span control. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 : 3299—3304. 2003.
- [25] *Buzzai M., Jones R. G., Amaravadi R. K., Lum J. J., DeBerardinis R. J., Zhao F., Violette B., Thompson C. B.* Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res.* 67 : 6745—6752. 2007.
- [26] *Brown-Borg H. M.* Hormonal regulation of longevity in mammals. *Ageing Res. Rev.* 7 : 28—45. 2007.
- [27] *Caraci F., Chisari M., Frasca G., Chiechio s., Salomone S., Pinto A., Sortino M. A., Bianchi A.* Effects of phenformin on the proliferation of human tumor cell lines. *Life Sci.* 74 : 643—650. 2003.
- [28] *Cheng H. L., Mostoslavsky R., Saito S., Cheng H. L., Mostoslavsky R., Saito S., Manis J. P., Gu Y., Pattel P., Bronson R., Appella E., Alt F. W., Chua K. F.* Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100 : 10 794—10 799. 2003.
- [29] *Clancy D. J., Gems D., Harshman L. G., Oldham s., Stocker H., Hafen E., Leivers S. J., Partridge L.* Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein. *Science.* 292 : 104—106. 2001.
- [30] *Coschigano K. T., Clemmons D., Bellush L. L., Kopchick J. J.* Assessment of growth parameters and life span of GHR/BP gene-disrupted mice. *Endocrinology* 141 : 2608—2613. 2000.
- [31] *de Magalhaes J. P., Cabral J. A. S., Magalhaes D.* The influence of genes on the aging process of mice : a statistical assessment of the genetic of aging. *Genetics.* 265 : 265—274. 2005.
- [32] *Dillin A., Crawford D. K., Kenyon C.* Timing requirements for insulin/IGF-1 signaling in *C. elegans*. *Science.* 298 : 230—234. 2002.
- [33] *Dilman V. M.* Development, Aging and Disease. A New Rationale for an Intervention. Chur. Harwood Academic Publ. 1994.
- [34] *Dilman V. M., Anisimov V. N.* Potentiation of antitumor effect of cyclophosphamide and hydrazine sulfate by treatment with the antidiabetic agent, 1-phenethylbiguanide (phenformin). *Cancer Lett.* 7 : 357—361. 1979.
- [35] *Dilman V. M., Anisimov V. N.* Effect of treatment with phenofromin, diphenylhydantoin or L-DOPA on life span and tumor incidence in C3H/Sn mice. *Gerontology.* 26 : 241—245. 1980.
- [36] *Eurich D. T., Majumdar S. R., McAlister F. A., Tsuyuki R. T., Johnson J. A.* Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care.* 28 : 2345—2351. 2005.
- [37] *Evans J. M. M., Donnelly L. A., Emslie-Smith A. M., Alessi D. R., Morris A. D.* Metformin and reduced w/risk of cancer in diabetic patients. *Br. Med. J.* 330 : 1304—1305. 2005.
- [38] *Facchini F. S., Hua N. W., Reaven G. M., Stoohs R. A.* Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Radicals Biol. Med.* 29 : 1302—1306. 2000.
- [39] *Finch C. E., Ruvkun G.* The genetics of aging. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2 : 435—462. 2001.
- [40] *Flachsbart F., Croucher P. J., Nikolaus S., Hample J., Cordes C., Schreiber S., Nebel A.* Sirtuin 1 (SIRT1) sequence variation is not associated with exceptional human longevity. *Exp. Gerontol.* 41 : 98—102. 2006.
- [41] *Flurkey K., Papaconstantinou J., Miller R. A., Harrison D. E.* Life-span extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98 : 6736—6741. 2001.
- [42] *Green C. B., Douris N., Kojima S., Strayer C. A., Fogerty J., Lourim D., Keller S. R., Besharse J. C.* Loss of Nocturin, a circadian deadenylase, confers resistance to hepatic steatosis and diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104 : 9888—9893. 2007.
- [43] *Guarente L., Picard F.* Caloric restriction — the SIR2 connection. *Cell.* 120 : 473—483. 2005.
- [44] *Holzenberger M., Dupond J., Duco B., Leneuve P., Gélöën a., Even P. C., Cervera P., Le Bouc Y.* IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature.* 421 : 182—187. 2003.



- [45] Ingram D. K., Zhu M., Mamczarz J., Zou S., Lane M. A., Roth G. S., deCabo R. Calorie restriction mimetics : an emerging research field. *Aging Cell*. 5 : 97—108. 2006.
- [46] Kenyon C. A conserved regulatory system for aging. *Cell*. 105 : 165—168. 2001.
- [47] Kohsaka A., Laposky A. D., Ramsey K. M., Estrada C., Joshu C., Kobayashi Y., Turek F. W., Bass J. High-fat diet disrupt behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell. Metabol.* 6 : 414—421. 2007.
- [48] Kopchik J. J., Laron Z. Is the Laron mouse an accurate model of Laron syndrome? *Mol. Genet. Metab.* 68 : 232—236. 1999.
- [49] Lee J., Chan S. L., Lane M. A., Mattson M. P. Phenformin suppresses calcium responses to glutamate and protects hippocampal neurons against excitotoxicity. *Exp. Neurol.* 175 : 161—167. 2002.
- [50] Lee K. O., Liao L., Mukherjee J. J. Does growth hormone prevent aging in the healthy elderly with low serum insulin-like growth factor-I? *Mech. Ageing Dev.* 15 : 291—295. 2004.
- [51] Leroi A. M. *Mutants : on genetic variety and the human body*. New York. Viking. 2003.
- [52] Leroi A. M., Bartke A., De Benedictis G., Fartaf-Ozer N., Gartner A., Gonos E. S., Fedei M. E., Kivisild T., Lee S., Kartaf-Ozer N., Schumacher M., Sikora E., Slagboom E., Tatar M., Yashin A. I., Vijg J., Zwaan B. What evidence is for the existence of individual genes with antagonistic pleiotropic effects? *Mech. Ageing Dev.* 126 : 421—429. 2005.
- [53] Longo V. D., Finch C. E. Evolutionary medicine : from dwarf model systems to healthy centenarians? *Science*. 299 : 1342—1346. 2003.
- [54] Longo V. D., Kennedy B. K. Sirtuins in aging and age-related disease. *Cell*. 126 : 257—268. 2006.
- [55] Lund J., Tedesco P., Duke K., Wang J., Kim S. K., Johnson T. E. Transcriptional profile of aging in *C. elegans*. *Curr. Biol.* 12 : 1566—1573. 2002.
- [56] Lynch C. D., Lyons D., Khan A., Bennett S. A., Sonntag W. E. Insulin-like growth factor-1 selectively increases glucose utilization in brains of aged animals. *Endocrinology*. 142 : 506—509. 2001.
- [57] Ma T. C., Beuscher J. L., Oatis B., Funk J. A., Nash A. J., Carrier R. L., Hoyt K. R. Metformin therapy in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurosci. Lett.* 411 : 98—103. 2007.
- [58] Masoro E. J. Caloric restriction and ageing : controversial issues. *J. Gerontol. Biol. Sci.* 61A : 14—19. 2006.
- [59] Mattson M. P., Duan W., Lee J. et al. Progress in the development of caloric restriction mimetic dietary supplements. *J. Anti-Aging Med.* 4 : 225—232. 2001.
- [60] McCarroll S. A., Murphy C. T., Zou S., Guo Z. Comparing genomic expression patterns across species identifies shared transcriptional profile in aging. *Nature Genet.* 36 : 197—204. 2004.
- [61] Mostoslavsky R., Chua K. F., Lombard D. B., Pang W. W., Fischer M. R., Gellon L., Liu P., Mostoslavsky G., Franco S., Murphy M. M., Mills K. D., Patel P., Hsu J. T., Hong A. L., Ford E., Cheng H. L., Kennedy C., Nunez N., Bronson R., Frenthewey D., Auerbach W., Valenzuela D., Karow M., Hottiger M. O., Hursting S., Barrett J. C., Guarente L., Mulligan R., Demple B., Yancopoulos G. D., Alt F. W. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell*. 124 : 315—329. 2006.
- [62] Muntoni S. Metformin and fatty acids. *Diabetes Care*. 22 : 179—180. 1999.
- [63] Owen M. R., Halestrap A. P. The mechanisms by which mild respiratory chain inhibitors inhibit hepatic neoglucogenesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 1142 : 11—22. 1993.
- [64] Paolisso G., Gambardella A., Ammendola S., D'Amore A., Balbi V., Varricchio M., D'Onofrio F. Glucose tolerance and insulin action in healthy centenarians. *Am. J. Physiol.* 270 : E890—E896. 1996.
- [65] Pollak M. N., Schernhammer E. S., Hankinson S. E. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat. Rev. Cancer.* 4 : 505—518. 2004.
- [66] Popovich I. G., Zabezhinski M. A., Egormin P. A., Tyndyk M. L., Anikin I. V., Spasov A. A., Semenchenko A. V., Yashin A. I., Anisimov V. N. Insulin in aging and cancer : new antidiabetic drug Diabenol as geroprotector and anticarcinogen. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 37 : 1117—1129. 2005.
- [67] Ramsey K. M., Bass J. Lean gene and the clock machine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104 : 9553—9554. 2007.
- [68] Rogina B., Helfand S. L. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101 : 15 998—16 003. 2002.

- [69] Rose G., Dato S., Altomare K., Bellizzi D., Garasto S., Greco V., Passarino G., Feraco E., Mari V., Barbi C., Bonafe M., Franceschi C., Tan Q., Boiko S., Yashin A. I., De Benedictis G. Variability of the SIRT3 gene, human silent information regulator Sir2 homologue, and survivorship in the elderly. *Exp. Gerontol.* 38 : 1065—1070. 2003.
- [70] Roth G. S., Ingram D. K., Cutler R. G., Lane M. A. Biological effects of caloric restriction in primates. *Успехи геронтологии.* 3 : 116—120. 1999.
- [71] Scarpelli J. H. Improving survival with metformin : the evidence base today. *Diabetes Metab.* 29 : 6S36—6S43. 2003.
- [72] Schwartz M. W., Woods S. C., Porte D., . . . Central nervous system control of food intake. *Nature.* 404 : 661—671. 2000.
- [73] Sonntag W. E., Lynch C. D., Cefalu W. T., Ingram R. L., Bennett S. A., Thornton P. L., Khan A. S. Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals. *J. Gerontol. Biol. Sci.* 54A : B521—B538. 1999.
- [74] Spindler S. R. Use of microarray biomarkers to identify longevity therapeutics. *Aging Cell.* 5 : 39—50. 2006.
- [75] Taguchi A., Wartschow L. M., White M. F. Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis. *Science.* 317 : 369—372. 2007.
- [76] Tatar M., Bartke A., Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science.* 299 : 1346—1351. 2003.
- [77] Tatar M., Kopelman A., Epstein D., Tu M. P., Yin C. M., Garofalo R. S. A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science* 292 : 107—110. 2001.
- [78] Tissenbaum H. A., Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends life span in *Caenorhabditis elegans*. *Nature.* 410 : 227—230. 2001.
- [79] Van Heemst D., Beekman M., Mooijaart S. P., Heijmans B. T., Brandt B. W., Zwaan B. J., Slagboom P. E., Westendorp R. G. Reduced insulin/inIGF-1 signaling and human longevity. *Aging Cell.* 4 : 79—85. 2005.
- [80] Wang Y., Tissenbaum H. A. Overlapping and distinct functions for a *Caenorhabditis elegans* SIR2 and DAF-16/FOXO. *Mech. Ageing Dev.* 127 : 48—56. 2006.
- [81] Weindruch R., Keenan K. P., Carney J. M., Fernandes G., Feuers R. J., Floyd R. A., Halter J. B., Ramsey J. J., Richardson A., Roth G. S., Spindler S. R. Caloric restriction mimetics : metabolic intervention. *J. Gerontol. Biol. Sci.* 56A (Special Issue 1) : 20—33. 2001.
- [82] Wolkow C. A., Kimura K. D., Lee M. S., Ruvkun G. Regulation of *C. elegans* life-span by insulin-like signaling in the nervous system. *Science.* 290 : 147—150. 2000.
- [83] Yang H., Lavu S., Sinclair D. A. Nampt/PBEF/Visfatin : A regulator of mammalian health and longevity? *Exp. Gerontol.* 41 : 718—726. 2006.
- [84] Zakikhani M., Dowling R., Fantus I. G., Sonenberg N., Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res.* 66 : 10 269—10 273. 2006.

Поступила 26 II 2008