

УДК 61(075.8)

РАЗРАБОТКА НАУЧНЫХ ОСНОВ И ПРИНЦИПОВ ОЦЕНКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПОВЫШЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА, ЖИВОТНЫХ И ПТИЦ

Ахмадиев Г.М.

Казанский федеральный университет, Казань, e-mail: ahmadievgm@mail.ru

Цель науки – геронтологии – повышение жизнеспособности человека. Изучение механизмов старения и поиск методов продления здоровой жизни – не только самое перспективное научное направление, но и самое необходимое для общества, государства и каждого человека. Научный обзор по проблеме продлению жизни человека и повышения жизнеспособности, животных и птиц охватывает исследования сотен лабораторий, которые изучают механизмы старения и ведут поиск различных подходов к продлению здоровой человеческой жизни. Информация об уже полученных научных результатах и задачах на будущее показывает объективную, мозаичную картину экспериментов, которые ведутся на разных уровнях: молекула, клетка, ткань, орган, организм. Несмотря на то, что до сих пор не существует международной комплексной программы изучения старения, основные направления исследований, представленные в этом обзоре, складываются в научные тренды продления жизни человека, повышению продуктивного здоровья животных и птиц.

Ключевые слова: наука, жизнеспособность, биология, старение, продолжительность, смертность, жизнь, организм, человек, животные

DEVELOPMENT OF SCIENTIFIC FOUNDATIONS AND PRINCIPLES OF THE ASSESSMENT, FORECASTING, AND ENHANCE THE VITALITY OF HUMAN BEINGS, ANIMALS AND BIRDS

Akhmadiev G.M.

Kazan (Volga) Federal University, Kazan, e-mail: ahmadievgm@mail.ru

The purpose of science – gerontology – increased vitality of man. The study of the mechanisms of aging and the search for methods of extending healthy life – not only the most promising scientific field, but also the most necessary for the society, the state and every individual. Scientific review on the issue of extending human life and enhance the vitality of animals and birds covered hundreds of research laboratories that study the mechanisms of aging and are searching for different approaches to extend the healthy human life. Information already obtained scientific results and goals for the future shows the objective, mosaic experiments that are carried out at different levels: molecule, cell, tissue, organ, organism. Despite the fact that up to now there is no comprehensive program of international study of aging, the main research directions presented in this review, are added to the scientific trends of prolonging human life, increasing the productivity of the health of animals and birds.

Keywords: science, vitality, biology, aging, duration, mortality, life, body, people, animals

Актуальность проблемы. В научной статье рассматривается обзор исследований в области биологии старения, разработчиками которого являются:

1. Леонид Гаврилов Phd, Центр по проблемам старения (Centre on Aging) при Университете Чикаго (University of Chicago, USA);

2. Елена Кокурина Фонд «Наука за продление жизни»;

3. Мария Коноваленко Фонд «Наука за продление жизни»;

4. Екатерина Котельникова к.ф.-м.н. Agiadne Genomics inc., госнии «Генетика»;

5. Алексей Москалев д.б.н., Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН;

6. Мария Томас phd, Институт клинической фармакологии при госпитале Роберта Боша (Institute of clinical pharmacology, Robert Bosch Hospital, Stuttgart, Germany);

7. Дмитрий Чистяков д.б.н., НИИ Генетики и селекции промышленных микроорганизмов;

8. Наталья Шемякина к.б.н., Институт мозга человека РАН.

Этот обзор охватывает исследования сотен лабораторий, которые изучают механизмы старения и ведут поиск различных подходов к продлению здоровой человеческой жизни. Информация об уже полученных научных результатах и задачах на будущее показывает объективную, мозаичную картину экспериментов, которые ведутся на разных уровнях: молекула, клетка, ткань, орган, организм.

Несмотря на все это, не существует международной комплексной программы изучения старения, основные направления исследований, представленные в этом обзоре, складываются в научные тренды продления жизни. Их реализация может привести к научному прорыву в решении проблемы старения.

Цель и задачи. Целью настоящей обзорной работы является анализ теоретических и экспериментальных научных данных по оценке, прогнозированию и продлению

жизни человека и повышению жизнеспособности и продуктивного здоровья животных и птиц.

Изучение механизмов старения и поиск методов продления здоровой жизни – не только самое перспективное научное направление, но и самое необходимое для общества, государства и каждого человека анализ изменения функций при старении (плодовитости, подвижности, памяти) демонстрирует, что различные органы и ткани подвергаются возраст зависимым нарушениям с разной скоростью. Кроме того, длительность жизни варьирует от особи к особи, что, по-видимому, обусловлено внешними и стохастическими причинами.

Результаты и обсуждение. Даже генетически сходные или идентичные особи могут иметь различные траектории продолжительности жизни (например, рабочие особи и матки общественных насекомых). Различия в долгожительстве между разными видами составляют несколько порядков: 106 – между всеми таксонами (от дрожжей до сосны долговечной) и 102 – внутри одного класса (от бурозубок до гренландского кита, от почвенных нематод до паразитических). Возрастные изменения могут различаться по скорости: быть медленными (у некоторых губок, деревьев, глубоководных рыб, черепах), постепенными (у человека) или внезапными (у лосося). Существуют также практически нестареющие виды и виды с «отрицательным старением» – когда плодовитость и размеры с возрастом увеличиваются. До середины 90-х годов XX века в геронтологии доминировала концепция износа, пассивного снижения функционирования с возрастом (гипотеза «катастрофы ошибок», свободнорадикальная теория, гипотеза соматического мутагенеза). Кроме того, основные эволюционные теории старения подразумевали, что «гены старения» не могут возникнуть в естественных условиях, когда до старости доживают единицы и их генетический вклад в популяцию минимален.

Последние достижения молекулярной генетики, клинической эпидемиологии и демографии подготовили почву для смены парадигмы. Экспериментальные исследования, проведенные на модельных организмах (дрожжах, нематодах, дрозофилах, грызунах), показали реальную возможность увеличения стрессоустойчивости и продления активной жизни в результате гипоморфных мутаций, делений или сверхэкспрессии отдельных генов. Как оказалось, многие регуляторные пути, контролирующие продолжительность жизни модельных животных, являются эволюционно консервативными.

Картирование некоторых локусов исключительного долгожительства у человека подтвердило эту точку зрения.

Одним из центральных догматов исследования старения был и остается закон Гомпертца (Gompertz, 1825). В начале XIX века Бенджамин Гомпертц показал, что темп смертности человека возрастает экспоненциально, и предположил, что это свойство касается всех организмов. Он назвал это явление «законом смертности». В силу экспоненциальной природы гомпертцевской кривой выживания неизбежно наступает момент, когда уже нельзя ожидать выживания ни одного представителя вида. Однако использование очень больших объемов данных по продолжительности жизни дрозофил, средиземноморских мух *Ceratitis capitata* и людей выявило на кривой смертности плато или даже спад, соответствующий пострепродуктивному периоду жизни.

Во времена Гомпертца, сформулировавшего экспоненциальный закон смертности, это явление не было отмечено по той причине, что замедление темпов смертности наступает у человека после 80 лет, а плато не обнаруживается до 110 лет. Таких данных во времена Гомпертца просто не могло быть (Helfand, Inouye, 2002). Начиная с Рональда Фишера (Fisher, 1930) эволюционные биологи выдвигают в качестве главной причины возникновения старения возраст зависимое снижение силы отбора. Данная точка зрения получила свое развитие в эволюционной концепции сэра Питера Медава (Medawar, 1946, 1952), который постулировал старение как случайное неадаптивное явление. При этом он опирался на то, что популяция подвержена голоду, засухе, давлению хищников, болезням и несчастным случаям и что причиной смерти зачастую являются случайные повреждения. Отсюда Медавар делает вывод, что старые индивидуумы в природе встречаются слишком редко, чтобы влиять на генофонд популяции как в пользу старения, так и против него. Наравне с демонстрацией не адаптивности старения данная концепция обосновывает отсутствие специализированных генов «программы старения».

Медавар показал, что изменения, которым подвергается организм после остановки размножения, не имеют значения для эволюции. Другими словами, после пика репродукции сила естественного отбора стремится к нулю, а остающаяся часть жизни представляет собой стохастическое снижение функциональности (Helfand, Inouye, 2002). Если вредные мутации, проявляющиеся в молодости, встречают жесткое сопротивление отбора из-за отрицательного

вклада в приспособленность (оставление потомства), то аналогичные мутации, проявляющиеся поздно, относительно нейтральны, поскольку их носители уже передали гены потомству. Эволюционная концепция Медавара получила название «теории накопления мутаций», и ее смысл заключается в следующем: поскольку гены с вредными эффектами, проявляющимися поздно, практически не встречают сопротивления естественного отбора, такие мутации накапливаются и обуславливают старение.

Джордж Вильямс предположил, что аллели, увеличивающие выживаемость или репродукцию на ранних этапах жизненного цикла, но при этом снижающие их на поздних этапах, могут накапливаться в популяциях, поскольку селективные преимущества ранней пользы перевешивают поздний ущерб (Williams, 1957). Эта теория старения была названа «антагонистическая плейотропия». Теория антагонистической плейотропии получила яркие подтверждения в современных молекулярно-генетических исследованиях природы старения. Например, антагонистически плейотропным может быть старение делящихся клеток (необратимое прекращение делений при повреждениях), стимулируя раннюю жизнеспособность путем уменьшения вероятности рака и в то же время ограничивая продолжительность жизни вследствие накопления дисфункциональных стареющих клеток (Campisi, 2005). Механизмом такой антагонистической плейотропии может быть укорочение теломер при последовательных делениях соматических клеток.

Предложенная Томом Кирквудом теория «отработанной сомы» (*disposable soma theory*) – особый случай антагонистической плейотропии (Kirkwood, 1977). В ней постулируется существование генов, которые контролируют перераспределение энергетических ресурсов от сомы к репродукции. Согласно этой теории, репарация соматических повреждений, требующая затрат энергии, конкурирует за потребности в энергии с репродукцией. С эволюционной точки зрения, бесполезно расходовать слишком много энергии на поддержание сомы, если в результате постоянного давления на популяцию неблагоприятных условий среды шансы прожить долго невелики. В такой ситуации более адекватным решением является быстрое размножение, чтобы успеть оставить потомство до своей гибели. Когда жизненные условия вида улучшаются (например, выход в новую экологическую нишу, заселение новых местообитаний) и соответственно возрастает шанс более

длительного существования, полезно будет переключить баланс в пользу поддержания жизнеспособности, поскольку в таком случае репродуктивная жизнь увеличится. Идентификация десятков мутаций, увеличивающих продолжительность жизни и стрессоустойчивость модельных систем, поддерживает еще одну теорию – «программу продолжительности жизни» (Lithgow et al., 1995; Murakami, Johnson, 1996; Guarente, Kenyon, 2000; Longo et al., 2005; Partridge et al., 2005a). В отличие от вариантов, рассматриваемых теориями накопления мутаций и отработанной сомы, опирающихся на постоянное давление неблагоприятных условий среды (хищников, болезней), программа долголетия могла возникнуть в эволюции для переживания кратковременных экстремальных внешних воздействий (перегрев, переохлаждение, снижение калорийности питания). В условиях стресса эта программа позволяет организму превысить его нормальную продолжительность жизни путем вступления в «режим поддержания».

Программу долголетия следует отличать от эволюционной теории «запрограммированного старения», которая стала исторически первой эволюционной теорией старения. Ее сформулировал немецкий биолог XIX века Август Вейсман (Weismann, 1889). Основная идея его теории в том, что старение – побочный продукт реализации генетической программы онтогенеза. Цель такой запрограммированной гибели – освобождение жизненного пространства и ресурсов для молодых поколений. Вейсман предложил биологический механизм для такой программы – ограничение числа делений соматических клеток в отличие от неограниченно пролиферирующих герминативных клеток. Межвидовые различия в продолжительности жизни животных он пытался объяснить числом клеточных генераций. Согласно известному выражению выдающегося генетика XX века Феодосия Добржанского (Dobzhansky, 1964), «биология приобретает смысл только в свете эволюции».

Исследования Марка Татара направлены на понимание генетики, механизмов и эволюции старения. Особое внимание уделяется инсулиновому сигналингу. Каким образом физиологические и демографические функции могут ухудшаться с возрастом, в то время как естественный отбор неустанно увеличивает средний уровень здоровья? И как эволюция привела к фантастическим различиям продолжительности жизни, которые мы наблюдаем среди индивидуумов, видов и таксонов? Ответы на эти вопросы по мнению профессора Татара заключены

в понимании того, как именно отбор воздействует на структурированные по возрасту популяции, и в понимании того, как экспрессия генов влияет на здоровье организма.

Лаборатория Анне Брониковски изучает механизмы действия генов старения у рептилий, механизмы избегания рептилиями физиологического старения. Целью исследования широко распространенных видов змей сем. Colubridae было выяснение того, отражают ли физиологические параметры и уровень двигательной активности (последний коррелирует с выживаемостью у молодых змей) эволюцию продолжительности жизни у этих рептилий. При этом общий уровень метаболизма и эффективность работы митохондрий не зависели от продолжительности жизни. В последующих исследованиях было обнаружено, что врожденный иммунитет был выше у короткоживущего экотипа змей. При этом эти различия не объяснялись различиями в состоянии паразитной инвазии между экотипами. Кроме того, у обоих экотипов были обнаружены положительные корреляции между иммунитетом и размером тела/ возрастом. Скорость старения – это генетически детерминируемый признак, который является результатом отбора на продолжительность жизни.

Различные факторы ограничивают эволюцию в сторону увеличения продолжительности жизни, однако они плохо изучены, и их природа неясна. Риклефс с коллегами провели анализ корреляций между скоростью эмбрионального роста и связанной со старением смертности у птиц и млекопитающих. Взаимоотношения между этими параметрами свидетельствуют, что быстрое развитие на ранних стадиях приводит к ускоренному старению, вероятно, влияя на некоторые аспекты состояния взрослой особи. Они также предложили простую модель оптимизации в эволюционном развитии согласно, которой преимущества, получаемые при увеличении продолжительности жизни, должны компенсироваться растянутым во времени развитием организма. Многие лабораторные модели, используемые в исследованиях старения, не могут использоваться у млекопитающих, в том числе и человека, из-за фундаментальных различий в жизненном цикле, по причине существования в искусственной среде и отбора на раннее старение и высокую скорость размножения.

Сравнительные исследования старения у птиц и млекопитающих позволяют описать значительные различия в скорости старения среди различных таксонов со сходной физиологией и процессом развития. Скорость

развития у этих видов регулируется эволюцией в ответ на потенциально возможную продолжительность жизни, определяемую внутренними факторами, а большинство различий в скорости старения не зависит от наиболее распространенных причин старения, таких как окислительное повреждение. Особи потенциально долгоживущих видов, в особенности, птиц, остаются в функционально очень хорошем состоянии до конца жизни. Так как большинство особей в природных популяциях таких видов умирают по причинам, связанным со старением, в этих популяциях генетическая вариабельность по механизмам, которые могут продлевать жизнь, мала, либо эти механизмы стоят виду очень дорого. Это, а также очевидная эволюционная консервативность скорости увеличения смертности с возрастом, свидетельствуют, что различия в скорости старения отражают фундаментальные изменения в строении организма, вероятно, связанные со скоростью развития, а не с физиологическим и биохимическими процессами, определяемые работой генов. Итак, согласно эволюционным особенностям, скорость старения должна варьировать в прямой зависимости от уровня смертности молодых особей (скорость внутренней смертности) вне зависимости от физиологии, например, уровня метаболизма.

Однако эти взаимоотношения не были подтверждены в сравнительных исследованиях в природных популяциях. С использованием математического моделирования Риклефс показал, что накопление мутаций как генетический механизм старения маловероятно. Несмотря на то, что болезни вызываются многими причинами (например, генетическими, токсинами и микроорганизмами), старение также является одной из таких болезней. Заболевания, вызываемые не старением, излечимы и их патогенез известен (например, оспа). Старение, тем не менее, не представляет собой одно заболевание, его причины – стохастические (случайные) и неслучайные (не стохастические). Карнес с соавторами предпринял попытку классификации причин смертности. Особое внимание уделялось внутренним причинам, которые являются прямым следствием нарушения хода биологических процессов, и внешних причин, которые вызываются факторами окружающей среды. С помощью данных, полученных у мышей, собак и человека, было показано, что эта классификация смертности привносит биологическую компоненту в математические модели, которые обычно используют для анализа обусловленной старением смертности, а также обогащает фактическое содержимое про-

гнозов уровня смертности, полученных при помощи этих моделей, и помогает сравнивать смертность в различных популяциях, разделенных во времени или географически. При использовании математических моделей многие исследователи пришли к выводу, что предела для увеличения продолжительности жизни не существует, как и не существует нижнего предела для снижения уровня смертности.

Кроме того, по их оценкам, в 21 веке продолжительность жизни достигнет 100 лет. Карнес с коллегами сделали попытку оценки состоятельности этих утверждений с биологической точки зрения. Для этого были исследованы временные аспекты биологических явлений у трех видов млекопитающих. Было показано, что: 1) физиологическое угасание репродуктивной функции неизменно наблюдается в возрасте менее, чем одна треть от средней продолжительности жизни; 2) физиологические параметры у человека при старении снижаются на 80% от своего функционального максимума к возрасту 80 лет; 3) молодые и старые организмы могут быть дифференцированы по патологиям, обнаруживаемым после смерти.

Предложенная классификация, основанная на генезе причин (внутренние или внешние), позволит структурировать и направлять исследования обусловленной старением смертности.

Основная тема научных исследований Рошель Буффенштейн – это изучение голого землекопа – животного с пренебрежимым старением.

Его исследования включают в себя оценку возраст зависимых изменений в физиологии голых землекопов и их основных органах. В данный момент Буффенштейн и ее коллеги фокусируются на связанных с возрастом изменениях в мозге, костях, структуре и функциональных особенностях сердечной мышцы. Также они, используя молекулярные и биохимические технологии, тестируют на модели этих долгоживущих грызунов различные теории старения – теорию окислительного стресса, теорию, связанную с конечными продуктами гликирования белков и теломерную теорию.

Однако чувствительность клеток к стрессу эндоплазматического ретикула указывает на то, что изменения, происходящие вследствие денатурирования белков, могут влиять на выживаемость клетки и скорость старения.

Исследования по сравнительной биогеронтологии, которые проводит профессор Стивен Остад из университета Техаса, направлены на поиск различий в клеточных и молекулярных механизмах, которые вли-

яют на скорость старения у различных видов. В лаборатории исследуется клеточный материал коротко и долгоживущих видов: летучих мышей (которые могут прожить более 40 лет), белок, мартышек, бабуинов, а также традиционных лабораторных крыс и мышей. Проводится сравнительный анализ уровней стрессоустойчивости клеток и механизмов, определяющих эту стрессоустойчивость, в особенности – как сильно эти виды различаются по устойчивости к повреждениям экзогенной ДНК и способности быстрой починки этих повреждений. Результаты экспериментов с долгоживущими линиями червей, дрозофил и мышей дают основания предположить, что стрессоустойчивость клетки является одним из основных факторов долгожительства.

Другой проект Стивена Остада – изучение мартышки обыкновенной, которая может послужить прекрасной моделью для изучения когнитивного старения, роли питания в процессе старения, терапевтического воздействия различных препаратов и изучения роли ранних событий и факторов в возникновении старческих патологий.

Целью исследований Нира Барзилая является поиск биологических маркеров долголетия и идентификация генов, ответственных за долголетие человека. Исследования проводятся на генетически гомогенной популяции евреев Ашкенази, доживших по крайней мере до 95 лет и сохранивших хорошее здоровье. У детей долгожителей, имеющих болезни старческого возраста, размер частиц липопротеинов оказался меньше, чем у здоровых детей. В настоящее время доктор Барзилай проводит более детальное исследование обнаруженного явления с использованием методов генетического анализа. Другое направление исследований ученого связано с изучением генов роста и инсулинзависимого фактора роста. Исследования низших организмов (нематод и плодовых мушек) показали, что этот путь метаболизма является эволюционно одним из наиболее древних путей метаболизма, связанных с долголетием.

Основным направлением исследований Клаудио Франчески является роль иммунной функции в возникновении рака и при старении человека. Изучение долгожителей, которым удалось избежать рака и болезней сердца является одним из перспективных подходов в этом направлении. Клаудио Франчески и его научные коллеги исследовали, почему некоторым людям удается дожить до 100 лет, и при этом не заболеть раком. Они проанализировали роль хронического воспаления, а также фактора

IGF-1 и супрессора рака p53 у долгожителей. Оказалось, что у долгожителей наблюдается повышенная активность таких противовоспалительных цитокинов, как IL-10 и TGF-beta, а также пониженный ответ на IGF-1. При этом и воспалительная реакция и ответ на IGF-1 влияют на активность супрессора рака p53. В настоящее время Клаудио Франчески является одним из ведущих исследователей в Европейском проекте «Генетика здорового старения в Европе» (genetics of Healthy Aging, GEHA). Этот проект включает в себя 24 организации из стран Европы плюс Пекинский институт генома в Китае. Задачей проекта является поиск генов, ответственных за здоровое долголетие.

Основное направление исследований братьев Вилкоксов – изучение долгожителей-японцев на Окинаве и Гавайских островах. Так, изучение супердолгожителей (людей, проживших 110 лет и более) на Окинаве показало, что эти люди даже в таком исключительном возрасте практически не имеют болезней сердца, рака и диабета. Вплоть до достижения 105 лет супердолгожители жили независимо и не нуждались в посторонней помощи. Была установлена, что группа долгожителей демонстрирует возможность здорового долголетия при отсутствии возрастных заболеваний. Другое исследование долгожителей Окинавы, проживших сто и более лет, подтвердило идею о пользе низкокалорийной диеты для достижения долголетия. Другое направление исследований Брэдли и Крэйга Вилкоксов заключается в поиске генов, связанных с долголетием. Особый интерес ученых вызывают гены, связанные с метаболизмом инсулина, включая фактор IGF-1. Долгожители также демонстрировали существенно более низкую заболеваемость раком, болезнями сердца, а также более высокую чувствительность к инсулину, что было связано с гомозиготностью по гену FOXO3A GG. В настоящее время исследователи продолжают поиск биологических, поведенческих и психологических факторов, связанных с метаболизмом инсулина среди долгожителей. Под биологическими системами обычно понимают совокупность и способ взаимодействия единиц, работающих вместе для того, чтобы выполнить определенную биологическую задачу. Этими единицами могут быть белки, малые молекулы, молекулы ДНК, органеллы, клетки, органы или какие-то другие объекты.

Сегодня можно назвать подходы, рассматривающие сложные биологические процессы, такие как старение, в контексте систем, обеспечивающих протекание этих процессов. При этом понимание этих под-

ходов может быть различное – как редукционистское, когда систему разбивают на подсистемы, чтобы изучать их по отдельности, так и холистическое, когда подразумевается, что описание подсистем не может полностью определить поведение системы в целом, т.е. внутри системы существуют сложные связи.

Системная биология – развивающаяся наука, объединяющая достижения в области биологии, математики, химии, физики и инженерии.

В сочетании с биоинформатикой, системная биология позволяет использовать огромные объемы имеющейся биологической информации для того, чтобы в десятки раз увеличить эффективность поиска лекарств, биомаркеров и способов профилактики того или иного заболевания.

Существует огромное количество направлений исследований в системной биологии, таких как: метаболические сети, генные сети, анализ экспрессионных данных, биологические онтологии, моделирование различных биологических процессов и т.п.

Каждое из этих направлений может быть исключительно важным для диагностики или лечения тяжелых заболеваний. Многие исследователи и фармацевтические компании уже включили в стандартную практику применение системной биологии, несмотря на то, что в этой области до сих пор не существует стандартов представления информации, программного обеспечения и используемых методов.

Однако, в области борьбы со старением системная биология применяется пока довольно редко, и существенных результатов в увеличении продолжительности жизни при помощи методов системной биологии еще не достигнуто. При этом многие научные группы принимают во внимание различные биологические процессы, существенные для понимания механизмов старения, но изучают взаимодействия этих процессов без учета цельной картины.

Для того чтобы изменить эту ситуацию, необходимо детальное описание и систематизация имеющихся биологических данных по старению (т.е. определение, собственно, системы), а также развитие, обобщение применение имеющихся подходов к этой системе.

Джон Фурбер занимается изучением проблемы старения уже на протяжении более 20 лет. Он является основателем компании Legendary Pharmaceuticals, занимающейся разработкой лекарств и методов генной терапии, восстановления нормальной работы клеточных органелл при расстройствах, связанных со старе-

нием. Приоритетными направлениями является изучение терапевтического воздействия на митохондрии, лизосомальный аппарат, ламин А (прогерин) и восстановление белков внеклеточного матрикса.

Огромный вклад в развитие изучения старения внесла схема системной биологии старения. В сферу интересов профессора Лэнгли входят следующие области: 1. Искусственный интеллект, 2. Создание адаптированных интерфейсов для пользователей, 3. Когнитивная архитектура, 4. Расчетные модели человеческого поведения, 5. Расчетные модели в биологии и экологии, 6. Открытия в науке с помощью вычислений, 7. Обучаемые машины, 8. Стандартизация методов решения и планирования проблем.

Интерес доктора Лэнгли к проблеме старения продиктован профессиональным интересом. Объем информации, имеющийся отношении к старению, огромен и чрезвычайно разнороден. Построение компьютерных моделей процессов старения является одной из научных задач профессора Лэнгли. В процессах старения участвует ряд гормонов. Они связываются со своими рецепторами, специфично влияя на экспрессию генов. Возраст зависимые изменения в сигнальных каскадах этих гормонов, начиная от концентрации гормона в крови и заканчивая состоянием ткани, затрагивают функции клеток и тканей, проявляя тем самым фенотипические признаки старения. Одним из возможных биомаркеров старения является гормон роста, поскольку хорошо известно, что уровень этого гормона снижается при старении. Полагают, что подобное снижение уровня гормона роста ответственно за возраст зависимые накопления жировой ткани и снижение мышечной ткани, а также уменьшение содержания минералов в костях.

Далее можно заключить, что пониженный уровень гормона роста ведет к ускоренному старению. Однако, вполне возможно, что снижение уровня гормона роста может быть обусловлено некими процессами, активирующимися при старении. Так, в лаборатории Андреа Бартке было показано, что мыши с нарушенной функцией гипофиза (именно в этой железе синтезируется гормон роста) живут дольше, чем контрольные, а сверхпродукция гормона роста приводит к сокращению продолжительности жизни.

Теломеры, по-видимому, являются важным звеном между ограниченным жизненным циклом клетки или бессмертием. Укорочение теломерных участков постепенно запускает процесс, который приводит к репликативному старению клетки. Группа учёных под руководством Томаса фон Зглиницки активно занимается изучением дей-

ствия окислительного стресса на организм на молекулярном уровне.

В настоящее время профессор Зглиницки участвует в следующих проектах:

- оценка роли антиоксидантной защиты клетки и всего организма в уменьшении длины теломер и в защите теломерных участков от укорочения, а также оценка экспрессии белков в различных типах клеток одного организма в ответ на стресс с использованием биочипов;

- исследования влияния определённых теломерсвязывающих белков на эффективность репарации одноцепочечных разрывов;

- прогностические исследования возможной связи длины теломерных участков с возрастными дегенеративными заболеваниями человека.

В ходе исследований группы профессора Зглиницки было показано, что одним из ключевых факторов укорочения теломерных участков является окислительный стресс, который сильнее воздействует на укорочение теломер, чем репликативное старение. По причине высокого содержания гуанина в теломерах, последние очень чувствительны к активным формам кислорода (АФК). АФК вызывают одно-цепочечные разрывы в теломерах, которые не могут быть устранены, вследствие отсутствия необходимых ферментов.

Таким образом, снижая действие окислительного стресса на организм можно избежать ускоренного разрушения теломер. Сотрудниками лаборатории также продемонстрировано, что репликативное старение фибробластов человека в значительной степени зависит от внешних факторов.

Центральной идеей работы Доктора Кирквуда является идея о старении как о комплексном явлении, зависящем от генетики, окружающей среды и случайных явлений. Ключевым моментом эволюционного формирования феномена долгожительства является приобретение видом пула клеточных механизмов, обеспечивающих наибольшую устойчивость к стрессовым воздействиям. Данная парадигма хорошо прослеживается при сравнении физиологии и биохимии коротко- и долгоживущих видов. В сфере научных интересов доктора Кирквуда находится изучение эволюционных и генетических аспектов старения. В качестве предпосылок развиваемой им теории выдвигается:

- 1) старение является эволюционным ограничением (чем-то вроде налога) на возможности соматической регенерации и целостности организма для смещения акцента жизнедеятельности в направлении репродуктивной функции,

2) старение развивается как накопление с течением жизни повреждений клеток и тканей;

3) старение обусловлено набором механизмов подобно тому, как поддержание соматической целостности также осуществляется разными путями;

4) генами, определяющими скорость старения и долгожительство, являются гены, отвечающие за поддержание гомеостаза в организме;

5) процесс старения в принципе схож, тогда как долгожительство программируемо генами;

6) максимальная продолжительность жизни не жестко фиксирована, она достаточно гибко и поддается влиянию внешних воздействий. По мнению профессора Кирквуда сама концепция современного развития науки о старении может быть сформулирована в 10 выводах или замечаниях, подытоживающих современные знания и предлагаемые в качестве базиса для дальнейших исследований:

1) старение – это высококодифференцированный и модифицируемый процесс;

Необходим поиск способов влияния на его течение;

2) инвестиции в исследования в области старения должны быть значительно увеличены в связи с развитием проблемы старения населения;

3) необходимо направленное формирование общественно-научного мнения для осознания социумом важности повышения уровня жизни пожилых людей;

4) исследования в области старения должны становиться все более комплексными для адекватного отражения сущности проблемы;

5) исследователи должны концентрировать внимание на ранних, обратимых этапах развития старения для создания методов предотвращения, возникающих патологических изменений;

6) особое внимание следует уделять части популяции, которая характеризуется выработанным долгожительством;

7) необходимо создание служб максимально быстрого и полного одним из направлений работы профессора Кирквуда является приложение математического моделирования к биологии старения и стандартизация биологических данных (Томас Кирквуд (Thomas Kirkwood) Институт старения и Здоровья, Университет Ньюкасла (Institute For Ageing and Health Newcastle University), Ньюкасл, Великобритания QQ). Стратегия исследования старения и внедрения полученных данных в жизнь и донесения результатов исследований в области старения до общества;

8) развитие информационных технологий, позволяющих использовать результаты исследований при проектировании окружающей среды обитания пожилого населения;

9) ясная и четкая политика финансирования и распределения служб поддержки пожилого населения и исследовательских групп;

10) Важно, чтобы исследования в области старения управлялись и производились как единое целое, без разбивки по научным дисциплинам. Именно такой подход обеспечит прогресс в решении проблемы старения как на индивидуальном, так и общественном уровне.

Обриди Грей является разработчиком концепции SENS – «стратегии достижения пренебрежимого старения инженерными методами» (Strategies for Engineered Negligible Senescence). В качестве мишеней для воздействий выбраны именно сами повреждения, а не процессы, которые к ним приводят, в силу сложности и огромного количества этих процессов, непредсказуемости последствий таких вмешательств, а также благодаря тому, что периодическая «починка» повреждений сама по себе и будет решением проблемы старения.

Известно 7 типов нарушений функционирования организма:

1) мутации ядерной ДНК, приводящие к различным дисфункциям органов или напрямую к раку;

2) аналогичные мутации митохондриальной ДНК;

3) накопление в клетках продуктов жизнедеятельности («мусора»), неспособных повторно включиться в клеточный метаболизм;

4) аналогичное накопление продуктов жизнедеятельности, но уже вне клеток;

5) уменьшение в организме пула клеток некоторых тканей, имеющих ограниченную способность к восстановлению;

6) появление устойчивых к смерти клеток, неблагоприятным образом влияющих на окружающую ткань;

7) потеря функциональной гибкости клетками тканей под влиянием клеточного окружения.

Периодическое очищение организма от накопившихся повреждений может снижать риск побочных эффектов от хронической терапии.

Целью регенеративной инженерии является восстановление структурно-функционального состояния молодости, не через замедление накопления повреждений старения, но с помощью периодических удаления, восстановления, замещения или обезвреживания этих факторов, до того как они будут

способны перерасти в патологию. Системный подход к решению проблемы старения, по мнению доктора Обриды Грей заключается в необходимости «починки» 7 типов повреждений, которые накапливаются в организме человека вследствие метаболических процессов (Обриды Грей (Aubrey de Grey) Фонд SENS (SENS Foundation), КэмБридж, Великобритания QQ Стратегия достижения пренебрежимого старения инженерными методами).

Научной сферой интересов доктора Промислоу являются вопросы эволюционной демографии, эволюционного развития старения, биологии пола. Работы доктора Промислоу можно сгруппировать по следующим тематикам:

1. Эволюционная генетика старения. Основное внимание уделяется степени и форме проявления генов «долгожительства» на фоне имеющегося у исследуемого вида общего пула генетического материала.

2. Встречающиеся в природе вариации проявления феномена старения в пределах одного вида и изучение сопутствующих вариаций генотипа в популяциях с разной продолжительностью жизни.

3. Изучение возрастных изменений физиологии и поведения как маркеров старения и приложение их как демографических маркеров старения.

4. Половой отбор и его роль в эволюции старения.

В настоящее время с огромными мировыми масштабами загрязнения окружающей среды и биосферы земного шара с различными органическими и неорганическими техногенными веществами разработка безопасной и здоровьесохраняющей технологии жизнеобеспечения человека и плацентарных животных имеет общее мировое значение для сохранения человечества. В разработке безопасной и здоровьесохраняющей технологии жизнеобеспечения человека и плацентарных животных ни малое значение, имеет оценка, прогнозирование и повышение жизнеспособности потомства на различных этапах постнатального развития. Однако до сегодняшнего дня не разработаны достоверно определяющие критерии оценки, прогнозирования и повышения жизнеспособности человека и плацентарных животных на различных этапах постнатального онтогенеза.

Известно, что питание является одним из ведущих факторов, определяющих здоровье человека и животных, влияющих на жизнеспособность и продолжительность их жизни, профилактику заболеваний и их распространенность [22]. Здоровое питание обеспечивает нормальный рост и развитие

организма, определяет умственное и физическое развитие человека оптимальное функционирование всех органов и систем, формирование иммунитета и адапционных резервов человека и животных.

Нами установлено [15,17,18,19], что в основе снижения жизнеспособности человека и животных лежат экологические, иммуногенетические и психофизиологические факторы (механизмы).

Известно, что основы жизнеспособности человека и животных закладываются в наиболее ранних этапах жизни – во время внутриутробного развития плода и первые месяцы и годы жизни потомства и во многом определяется устойчивостью родителей, т.е. их иммуногенетическим и психофизиологическим состоянием, прежде всего материнского организма.

Важность внутриутробного развития была признана только недавно. Результаты экспериментов позволили сделать неожиданный вывод: отцовские гены ответственны за развитие плаценты, а материнские гены – за дифференциацию клеток эмбриона в органы и части тела. Низкий уровень репродуктивной функций (здоровья) женщин (патология беременности родов) является причиной снижения жизнеспособности новорожденных детей. Каждый второй ребенок имеет отклонения в состоянии здоровья, отмечается высокий процент рождаемости недоношенных и незрелых детей [23].

Нами получены экспериментальные данные о том, что новорожденные животные с повышенной стрессчувствительностью характеризуются признаками пониженной жизнеспособности. Доказана зависимость от послеродового стресса и стрессчувствительности новорожденных животных показатели роста, развития и заболеваемости потомства [15].

Максимов Ю.А., Савченко В.Ф., Лазовик Н.В. [24] считают, что для прогнозирования эффективности индивидуального подбора родительских пар при селекционной работе целесообразно использовать показатель иммунного ответа организма самки на введение спермы самца. Для этого был использован метод определения антигенной совместимости спермы хряка с различными биологическими средами организма (сывороткой крови, молоком, цервикальным секретом). Показателем индекса совместимости родительской пары служило количество жизнеспособных сперматозоидов, обнаруженных в счетной камере Горяева после прохождения ими трубки, заполненной биологической средой (секретом желез) исследуемой свиноматки. О силе иммунного ответа материнского организма судят

по количеству живых сперматозоидов после их смешивания с биологическими средами свиноматки: индекс совместимости у различных родительских пар варьировал от высокого (26 – живых сперматозоидов) уровня до низкого (0 – живых).

Окружающая среда постоянно пополняется вредными факторами физической, химической, биологической природы. Объективная оценка и прогнозирование опасности загрязняющих веществ возможны только при совершенствовании экоанализа, включающего учет данных химического состояния объектов окружающей среды, постановки модельных экспериментов с использованием биотестов, экстраполяции реакций тест-объектов на природные популяции организмов. Экологическая оценка территорий с использованием биотестирования предусматривает выявление токсических реакций чувствительных тест-систем по летальности, модификационной, мутационной изменчивости, стрессовому ответу. Среди токсикантов мутагены отличаются способностью вызывать все перечисленные формы токсикации. При скрининге мутагенов используются микробные, растительные, животные тест-объекты. В связи с прогрессирующим техногенным загрязнением биоресурсов слабыми мутагенами все большую актуальность приобретает проблема отдаленных последствий подобного воздействия. Распространение малых концентраций мутагенов увеличивает число онкологических заболеваний среди населения, число неопухолевых форм отдаленной патологии (развитие катаракты, пневмо- и нефросклероза, ослабление эластичности кожи, различные нейродистрофические расстройства), в том числе и нарушений нейроэндокринной регуляции, снижающих адаптивные возможности организма. На уровне эмбриональных клеток даже одиночный клеточный дефект может привести к нарушениям развития, тератогенезу. Данная проблема связана и с ускоренным старением, бесплодием, смертью в первом поколении (Бочков, Чеботарев, 1989; Дубинин, 1990; Москалев, 1991; Бычкова и др., 2003, 2007; Турзин, Ушаков, 2007 и др.). Появление новых экспериментальных данных, развитие теории эпигенетической наследственности и изменчивости признаков (Chandler et al., 2000; Голубовский, 2000; Чураев, 2000; Васильев, 2000, 2004, 2005, 2009; Гродницкий, 2001; Назаренко, 2002; Жерихин, 2003; Шишкин, 2006; Bird, 2007; Chandler, 2007; Жерихин и др., 2008) выявили необходимость разработки теоретических основ и технологий интегрированного биотестирования поллютантов с учетом их

способности вызывать генетические и эпигенетические изменения в биообъектах.

Источниками формирования повышенного мутагенного фона являются и тяжелые металлы в составе выбросов предприятий. Существует практика утилизации сточных вод предприятий на сельскохозяйственных полях орошения. При этом авторы подобного решения, основанного на экономии финансовых вложений предприятия, трудоемкости строительства очистных сооружений и т.д., ссылаются на внедрение технологий рационального использования водных ресурсов.

В настоящее время разработка научно-обоснованных способов оценки и прогнозирования жизнеспособности потомства человека и животных в пренатальный и ранний постнатальный периоды является актуальной и нерешенной проблемой как для ветеринарной медицины, так для ветеринарной медицины области технологии жизнеобеспечения [15,17,18,19,20].

В современных условиях особую актуальность, в частности, приобретает определение влияния различных факторов внешней среды на иммунобиологическую реактивность человека и животных в пренатальный и постнатальный периоды онтогенеза. Факторы внешней среды, влияющие на иммунобиологическую реактивность организма, можно разделить на 3 основные группы: абиотические, биотические и антропогенно-социально – экономические. Перечисленные факторы могут снизить жизнеспособность популяции человека и животных вследствие повреждения иммунной системы. Повреждения иммунной системы может быть прямое и опосредованное. Прямое действие осуществляется непосредственно на лимфоидные органы, фагоцитирующие, бляшкообразующие, розеткообразующие клетки, лимфоциты и их производные. Оно проявляется снижением фагоцитарной активности зернистых и незернистых лейкоцитов, гипоплазией лимфоидных органов, уменьшением числа иммунокомпетентных клеток, снижением интенсивности образования иммунобластов и повышением процесса бласттрансформаций лимфоцитов, нарушением кооперации Т-, В- и А- клеток, снижением синтеза иммуноглобулинов крови. Опосредованное действие осуществляется через повреждение хромосом, влияние на эндокринную и нервную системы, регулирующие иммунологические процессы [2], которое в дальнейшем даже может приводить к исчезновению иммуноглобулинов в крови. Целью настоящей работы является выявление возможностей применения экологических и иммунобиологических аспектов оценки и прогнозирования жизне-

способности эмбриона, плода и потомства млекопитающих в пренатальный и ранние периоды постнатального онтогенеза в зависимости от условий внутриутробного развития эмбриона, плода и состояния окружающей среды обитания материнского организма в период беременности и в послеродовой период.

В действии неблагоприятных факторов внешней среды на иммунобиологическую реактивность имеется определенная последовательность (стадийность), которую необходимо учитывать при экологических исследованиях. В ранний (начальный) период контакта с неблагоприятными факторами окружающей среды компенсаторно несколько повышается показатели естественной резистентности (иммунитета) и жизнеспособности эмбриона и далее плода, что рассматривается как адаптационная реакция организма к новым условиям обитания и существования или сигнал тревоги.

Сегодня государством определены необходимости разработки научнообоснованных, биомедицинских и ветеринарных технологий жизнеобеспечения и защиты человека и животных. Поэтому и для нашего региона РТ и для других областей РФ актуальными являются разработка, изыскание способов, средств, устройств, веществ, технологии жизнеобеспечения, повышения жизнеспособности и защиты человека и животных, от экстремальных и неблагоприятных факторов окружающей среды, на различных периодах пренатального, перинатального и постнатального онтогенеза. Все выбросы органического и неорганического происхождения, попадающие в атмосферный воздух, воду, а в некоторых случаях и в продукты питания, могут вызвать различные патологии на почве нарушения физиологических процессов в организме человека и животных. Среди популяции людей и животных наиболее чувствительной к техногенным и биогенным веществам является формирующая и развивающаяся функциональная система «мать – плод – новорожденный». В процессе беременности материнский организм подвергается воздействию различных вредных и опасных факторов окружающей среды. Наиболее распространенными факторами являются вещества органической и неорганической природы присутствующие в воздухе, воде, почве, а также в продуктах питания растительного и животного происхождения. Впервые будущее потомство сталкивается с этими неблагоприятными факторами, в период внутриутробного развития, в форме техногенных и биогенных веществ, присутствующих в воздухе, воде и продуктах питания. Кроме того, у самок млекопитающих

плацентарный барьер, имеющий различное морфологическое строение, наиболее чувствителен к выбросам, которые имеют техногенное или биогенное происхождение. Выбрасываемые техногенные и биогенные вещества, имеющие органическое и неорганическое происхождение присутствуют во внешней среде, а при поступлении в женский организм в период беременности включаются в основные виды обмена веществ. Присутствие в функциональной системе «мать – плод» выбрасываемых в окружающую среду различных веществ отражается на дальнейшем росте, развитии и физиологической реактивности матери и плода. Реактивность морфофункциональной системы «мать – плод – новорожденный» может проявляться в форме повышенной чувствительностью, как немедленного, так и замедленного типа. Проявление повышенной чувствительности может быть как со стороны материнского организма, так и плода в форме аллергических реакций. Аллергические реакции могут проявляться с изменением состава, физико-химических, иммунологических свойств, функции форменных элементов крови. Изменения состава, свойств и физиологических функций форменных элементов отражаются и на других системах органов, как материнского организма, так и плода, а в дальнейшем все это возможно приводит к исчезновению защитных иммуноглобулинов в крови, возможно даже в молозиве, как животных-матерей, так и их потомства в ранние периоды постнатального развития. Поступившие техногенные и биогенные вещества, которые имеют органическое и неорганическое происхождение, взаимодействуют с рецепторами клеток, а некоторые даже с ферментами и гормонами, а далее переходят в цитоплазму и в дальнейшем могут оказывать действие на наследственный аппарат (геном) клетки. Изменение генома клетки ускоряет процесс повреждения их структур на почве повышения чувствительности к техногенным и биогенным веществам. В естественных условиях структурно-функциональные элементы клетки подвержены запрограммированным изменениям. Загрязнение внутренней среды организма ускоряет процесс повреждаемости различных клеток, включая и клетки системы крови. Структурно-функциональные изменения клеток и ускорение гибели клеток может происходить в результате аллергических и иммунологических реакций. Клетки иммунной системы матери и плода реагируют с повышенной чувствительностью к аллергенам и антигенам органического происхождения, вследствие чего изменяются функции клеток желез внутренней секреции и нервной системы. Со стороны нервной и эндокринной

систем, иммунная система, матери и плода испытывает двойное давление («двойной пресс»). Напряжение функциональных систем материнского организма отрицательно сказывается на общем состоянии развивающегося плода. При этом увеличивается отрицательное влияние матери на формирующийся плод, что может привести к патологии беременности, сопровождающейся преждевременными родами вследствие иммунологического стресса плода. Иммунологический стресс плода возникает на почве нарушения функции плацентарного барьера в системе «мать – плод». Нарушению плацентарного барьера способствует повышение проницаемости плаценты вследствие увеличения концентрации техногенных и биогенных веществ, в крови матери, а затем в крови плода и в дальнейшем у потомства в ранние периоды постнатального онтогенеза. В будущем, на почве иммунологического стресса, могут возникать нарушения иммунологических и физиологических процессов в морфофункциональной системе «мать – плод», все это может привести к иммунологическому конфликту, вследствие чего могут произойти эмбриональная смертность, прерывание беременности (аборты), мертворождение и врожденные аномалии. Последние сопровождаются рождением в физиологическом отношении незрелого потомства, среди которого часто наблюдается ранняя смертность, возникающая на почве снижения жизнеспособности. Причиной всего этого возможно является исчезновение защитных иммуноглобулинов в крови животных- матерей и их потомства в ранние периоды постнатального онтогенеза.

Для оценки жизнеспособности, эмбриона, плода и потомства млекопитающих большинство исследователи используют показатели иммунобиологической реактивности без учета экологического состояния среды обитания животных.

В ходе определения экологического состояния окружающей среды необходимо постоянно оценить качество воздуха, воды и кормов, где содержатся исследуемые беременные животные. В более поздний период беременности у самок млекопитающих может постепенно развиваться сенсibilизация плода в форме различных иммунных реакции, вследствие иммунологического стресса в морфофункциональной системе мать – плод – новорожденный. Например, в форме проявления аутоиммунной реакции: бляшкообразование и розеткообразование клеток крови, особенно при продолжающихся функциональных нарушениях в системе мать- эмбрион- плод, а далее приводящих и к морфологическим структур-

ным изменениям в системе крови матери, плода и потомства в ранний период постнатального роста и развития.

Мы считаем, что запускающим механизмом исчезновения защитных иммуноглобулинов в крови плацентарных животных- матерей и их потомства в ранний постнатальный период, а в дальнейшем и снижения жизнеспособности млекопитающих является продолжающиеся загрязнения биосферы, которые напрягают иммуногенетические, иммунобиологические и иммунопсихофизиологические процессы. Постоянное поступление техногенных и биогенных загрязнителей в организм человека и животных способствует нарушению обмена веществ, приводит к различным функциональным нарушениям в нервной, эндокринной и иммунной системах. Этот механизм запускается путем раздражения рецепторов клеток крови: эритроцитов и лейкоцитов. Эритроциты и лейкоциты поглощают поступившие техногенные и биогенные загрязнения, которые имеют органическое и неорганическое происхождение. Красные и белые клетки крови транспортируют их в клетки различных тканей организма. Постоянное поступление техногенных и биогенных веществ в организм изменяет трофику нервной системы, вследствие чего меняется наследственная заложенная генетическая программа в клетках. Изменение клеточной программы приводит к структурно-функциональным изменениям в самих клетках, которые приводят к иммунологическим реакциям. Клетки иммунной системы «своего» (измененные клетки) принимают за «чужого». При этом организм запускает защитные клеточные механизмы, которые проявляются в форме аутоиммунных реакций: розеткообразование или бляшкообразование. Эритроциты и лейкоциты участвуют в процессах розеткообразования или бляшкообразования. Эти процессы усиливают апоптоз и усиливают преждевременную гибель клеток крови, которые снижают гуморальные и клеточные факторы защиты. Усиление преждевременной гибели клеток способствует напряжению эндокринной системы, которое приводит к выработке гормонов гипоталамуса и гипофиза. Гормоны гипоталамо-гипофизарной системы усиливают выработку гормонов надпочечников. В крови появляются гормоны мозгового слоя надпочечников – катехоламины: адреналин и норадреналин. Кроме того, гипоталамус дает команду гипофизу на синтез одного гормона, который дает команду надпочечникам на синтез кортизола. Гипоталамус, находящийся в середине мозга, получает команды от коры

головного мозга, воспринимающей и анализирующей информацию из окружающего мира. Такая закономерность сложилась в ходе эволюции и естественного отбора. В любом случае повышение содержания кортизола в крови запускает вредные и опасные факторы окружающей среды. Кроме того, люди по-разному реагируют на эти факторы, которые проявляются в форме стрессовой реакции. Стресс порождается также психофизиологическими процессами при неблагоприятных условиях: несданными экзаменами, утратой близких, страхом, внушаемым средствами массовой информации или изнурительным трудом. Краткосрочные стрессы немедленно повышают содержание адреналина и норадреналина – гормонов, которые заставляют сердце биться чаще и порождают ощущение холода в конечностях. Длительные стрессы запускают другую биохимическую реакцию, которая более медленно, но недолго повышает в крови содержание кортизола, который подавляет иммунную систему (9,10). Люди и животные, испытывающие длительные стрессы, чаще подвержены различным заболеваниям. От кортизола больше всего страдают лимфоциты – белые клетки крови, ответственные за противомикробный иммунитет. Действие кортизола состоит в том, что он запускает механизм считывания информации с определенных генов. Кортизол может повлиять лишь на те клетки, на поверхности которых есть специальные рецепторы, чувствительные к кортизолу. Число рецепторов на поверхности клетки, в свою очередь, может зависеть от других факторов. Гены, которые запускают кортизол, используются для «зажигания» (включения) других генов внутри клетки, а те включают следующие гены. Другие стероидные гормоны ведут себя так же, как кортизол. Уровень тестостерона коррелирует с агрессивностью. Агрессивное поведение предшествует повышению содержания тестостерона в крови. Тестостерон так же подавляет иммунную систему, как и кортизол. Это объясняет, почему у многих видов самцы подвержены заболеваниям и умирают раньше, чем самки. Угнетение иммунитета тестостероном делает организм более чувствительным не только к микроорганизмам, но и к физическим и к химическим факторам внешней среды.

Измененное иммунопсихофизиологическое состояние может проявляться при инфекционных и неинфекционных патологических состояниях материнского организма и потомства млекопитающих на различных этапах постнатального развития.

Названные иммунопатологические расстройства обычно наступают раньше других

изменений в организме. Часто они способствуют повышению заболеваемости вследствие действия неблагоприятных факторов среды, а также снижению клеточных и гуморальных факторов защиты организма в результате аномальных, а именно при неблагоприятных экологических ситуациях и последствиях в среде обитания живых организмов [22]. Следовательно, иммунная система млекопитающих является высокочувствительной системой, тонко реагирующей на изменение среды обитания.

Поэтому, оценку жизнеспособности эмбриона, плода и потомства, а исследование иммунобиологической реактивности целесообразно проводить для выявления предрасполагающих неблагоприятных факторов окружающей среды на том этапе, когда они еще не привели к развитию иммунодефицитных состояний, а в последующем и приводящих развитию различных заболеваний, как взрослых особей, так и потомства на различных этапах постнатального онтогенеза [15,18,21]. Выраженность и направленность влияния факторов окружающей среды на иммунобиологическую реактивность зависят от многих условий (пренатальных, конституции родителей и их типа нервной системы, места обитания, питания) характеризующих состояние организма и свойства действующего раздражителя (агента). Особенности генотипа определяют большие индивидуальные (конституционные) различия в чувствительности организма к повреждающему действию неблагоприятных факторов среды [16]. В процессе онтогенеза действие неблагоприятных факторов среды наиболее опасно во внутриутробный период, особенно в ранние его сроки, когда формируются органы и ткани иммунной системы, лимфоидные структуры, происходит антигенная дифференцировка, постепенное приобретение иммунобиологической зрелости (компетенции). В эмбриональный период факторы окружающей среды могут повредить иммунную и эндокринную системы матери (иммунологический стресс, сенсбилизация) и плаценту (структурные изменения, нарушение барьерной функции), в результате чего возможны гибель эмбриона, аборт, преждевременные роды, мертворождения, рождение маложизнеспособного потомства, задержка иммунобиологического созревания и повышенная восприимчивость к инфекционным и радиационным агентам [15]. Высокая чувствительность потомства млекопитающих к повреждающему действию окружающей среды сохраняется и в ранние периоды постнатального онтогенеза. Это подтверждается повышенной повреждаемостью хромосом, склонностью к иммунодепрессии

и снижению жизнеспособности потомства в ранний постнатальный период. Чувствительность организма к повреждающему действию стрессора биологического и химического характера зависит не только от генотипа и возраста, но и от конституциональных особенностей родительских пар, их типа нервной системы, наличия различных заболеваний в период контакта с различными стрессорными факторами. Особое значение имеют хронические заболевания родителей, сопровождающиеся нарушением различных форм обмена веществ, гормональными изменениями и отклонениями, угнетением и ослаблением иммунобиологической реактивности материнского организма в период беременности и определяется наличием и дальнейшим проявлением аллергии в различных формах, как немедленного, так и замедленного типа [15;25;30]. При оценке иммунобиологической реактивности и жизнеспособности эмбриона, плода и потомства животных в пренатальный и ранние периоды постнатального онтогенеза, важное значение имеет также природа действующего фактора (физическая, химическая, биологическая), интенсивность воздействия (доза), продолжительность контакта, возможность потенцирования повреждающего эффекта при одновременном или последовательном действии нескольких стрессорных агентов. В этом случае, даже выше указанные факторы малой интенсивности, каждый из которых в отдельности является сверхпороговым, а в совокупности могут способствовать к выраженным сдвигам в нервной, эндокринной, иммунной и в других системах материнского организма и развивающегося эмбриона и плода в пренатальный период, а далее и в потомстве на различных этапах постнатального онтогенеза. В процессе роста и развития организм человека и животных подвергаются влиянию различных выбросов механического, химического и биологического происхождения и они далее попадая в атмосферный воздух, а также в воздух закрытых помещений промышленных, гражданских жилых объектов, где работают и живут люди. В агрофирмах и птицефабриках агропромышленного комплекса также работают люди, где содержатся большое количество с.-х. животных и птицы, которые подвергаются влиянию вредных и опасных веществ- выбросов. Все выбросы различных производств техногенного и биогенного происхождения попавшие в воду, продукты питания и пищу (корма) переходят в организм человека и животных. Поступление различных техногенных, биогенных веществ в организм способствует нарушению обмена веществ,

и приводят к различным функциональным нарушениям в нервной, эндокринной и иммунных системах в мать-плод.

Иммунологический стресс матери, плода и потомства плацентарных животных возникает на почве нарушения функций плацентарного барьера в системе «мать – плод-новорожденный». Нарушению плацентарного барьера способствует повышение проницаемости плаценты вследствие увеличения концентрации биогенных и техногенных органических веществ, в крови матери, плода, а далее и у новорожденного. А последние в крови матери, плода и потомства плацентарных животных приводят к исчезновению иммуноглобулинов разных классов. Возможно, по этой причине рождается в физиологическом отношении незрелое потомство, среди которого часто наблюдается заболеваемость и ранняя смертность, возникающая на почве исчезновения иммуноглобулинов, приводящая к снижению жизнеспособности.

Таким образом, до настоящего времени не выяснены и не расшифрованы физиологические закономерности формирования иммунных, эндокринных и нервных механизмов в биологическом комплексе «мать – плод – новорожденный» и, вследствие чего, чаще встречаются различные патологии и болезни беременных и новорожденных в послеродовой период. Возможно, закономерное снижение жизнеспособности потомства человека и животных происходит, в неблагоприятных экологических, в внутриутробных условиях, в системе мать-плод, в результате загрязнения внутренней среды (крови, лимфы и межклеточной жидкости) с техногенными и биогенными элементами, и вследствие чего и возникает нарушения функций генома клеток системы мать – плод (генетического и иммунологического контроля), а это в свою очередь приводит к снижению клеточных и гуморальных факторов защиты и к исчезновению иммуноглобулинов в крови и молозиве. Причиной снижения иммунобиологической защиты (жизнеспособности), также являются долговременные техногенные и биогенные стрессы, которые приводят к физиологическим нарушениям: в коре головного мозга и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе и вследствие чего и возникают иммунодефицитные состояния, а это в последующем и приводит к возникновению заболеваний различной этиологии. Факторы окружающей среды определяют состояние внутренней среды организма матери и плода, а в дальнейшем их несоответствие и приводит закономерному снижению устойчивости функциональной

системы «мать – плод – новорожденный» вследствие исчезновения защитных иммуноглобулинов в крови животных матерей и их потомства в ранние периоды постнатального развития, включая и послеродовой период.

Болезни материнского организма и новорожденных следует рассматривать как экологическую и медикобиологическую проблему, в которой наряду с такими факторами, как окружающая среда и возраст родителей, при этом важная роль отводится физиологической реактивности, жизнеспособности и взаимосвязи с материнским и отцовским организмами, их конституцией, а также типом нервной системы родителей. Кроме выше сказанного, необходимо учитывать иммунобиологическую и другие формы совместимости при подборе родительских пар в биологии, ветеринарной медицине и в медицинской практике. Важным условием для оценки и прогнозирования жизнеспособности потомства и для разработки способов их повышения на различных этапах онтогенеза является усовершенствование приемов оценки и прогнозирования иммунофизиологического состояния, как материнского организма, так и потомства на различных этапах роста и развития, особенно в ранний послеродовой период. В настоящее время, особенно важна разработка эффективных быстрых молниеносных экспресс-методов оценки и прогнозирования состояния окружающей среды обитания и жизнеспособности эмбриона, плода и новорожденных на основе высокочувствительных и неспецифических тестов и решения ряда прикладных задач экологической физиологии, иммунофизиологии, экологии и физиологии человека и животных. Разработка научнообоснованных, биомедицинских и ветеринарных безопасных технологий питания и жизнеобеспечения и защиты, как для человека, так и животных являются актуальными проблемами. Для населения РТ в Приволжском регионе РФ эти вопросы также являются актуальными, поэтому необходимы разработки, изыскание способов, средств, устройств, веществ, технологии жизнеобеспечения, повышения стрессустойчивости и жизнеспособности и защиты человека и животных от экстремальных и неблагоприятных условий окружающей среды на различных этапах роста и развития. В процессе роста и развития организм человека и животных подвергаются влиянию различных выбросов механического, химического и биологического происхождения и они далее попадая в атмосферный воздух, а также в воздух закрытых помещений промышленных, гражданских жилых объектов, где работают и живут люди. В агрофир-

мах и птицефабриках агропромышленного комплекса работают люди, где содержатся большое количество с.-х. животных и птицы, которые подвергаются влиянию вредных и опасных веществ- выбросов. Все выбросы различных производств техногенного и биогенного происхождения попавшие в воду, продукты питания и пищу(корма) переходят в организм человека и животных. Поступление различных техногенных, биогенных веществ в организм способствует нарушению обменных процессов и приводят к различным функциональным нарушениям в нервной, эндокринной и иммунных системах.

В ходе научно-исследовательской работы нами выявлены экологические, иммуногенетические, иммунобиологические и иммунофизиологические закономерности снижения жизнеспособности потомства плацентарных животных, по причине исчезновения иммуноглобулинов в крови животных матерей и новорожденных на почве нарушения плацентарных условий в системе мать – плод на почве иммунологического стресса в период беременности и послеродового стресса, а в дальнейшем и у потомства в ранние периоды постнатального развития (Дмитриев А.Ф., 1987 -2012; Ахмадиев Г.М., 1996; 2005; Ахмадиев Г.М., Ахмадиева М.Г., Ахмадиева, Л.Г., 2010, 2011, 2012).

Мы считаем, в настоящее время необходимо разработать научные основы и методологические принципы здоровьесохраняющей технологии жизнеобеспечения человека и плацентарных животных на ранних этапах постнатального развития. Для этого необходимо решить были следующие задачи: 1. Разработать способ определения совместимости родительских пар по биологическому тесту. 2. Проводить сравнительную оценку и прогнозирование с определением и без определения совместимости, течения беременности женщин-матерей и животных-матерей. 3. Разработать критерии оценки течения беременности у женщин и животных в зависимости от совместимости родителей. 4. Определить физиологические особенности беременных женщин и животных до родов, в период родового процесса и послеродовой период. 5. Разработать способ определения физиологической зрелости потомства, как для человека, так и для плацентарных животных.

Основными этапами разработки здоровьесохраняющей технологии жизнеобеспечения человека и плацентарных животных на ранних этапах постнатального развития являются:

1. Совместимость родительских пар определяется по иммунобиологическим

показателям крови. В качестве основного физиологического теста будет использована скорость оседания эритроцитов родителей (А. с. 1802339, СССР, МКИ G 01 33 \ 74 [16]).

2. Оценка и прогнозирование течения беременности от оплодотворения яйцеклетки до рождения потомства человека и животных проводится по нами разработанному способу в системе крови родителей (кровь матери + сыворотка крови отца и, наоборот, по показателю скорости оседания эритроцитов в аппарате Панченкова, нашей модификаций).

3. Сравнительная оценка течения беременности у женщин и плацентарных животных проводится по поведенческим показателям в зависимости от совместимости родителей.

4. Выявление физиологических особенностей беременных женщин и животных до родов, в период родового процесса и послеродовой период осуществляется по мониторингу поведения.

5. Определение физиологической зрелости потомства человека и животных производится в зависимости от плацентарных условий развития и по мониторингу поведения в первые часы, сутки и месяца жизни, т. е. на ранних этапах постнатального развития.

В ходе выполнения научно-исследовательской работы могут быть получены следующие результаты:

1. Предлагается способ определения совместимости родительских пар по биологическому тесту.

2. Способ оценки и прогнозирования течения беременности в системе крови женщин-матерей и животных-матерей.

3. Способ оценки течения беременности у женщин и плацентарных животных по поведенческим показателям (за внутриутробный период развития плода) и после рождения потомства в зависимости от совместимости родителей.

4. Способ выявления течения беременности у женщин и плацентарных животных во время родов и в послеродовой период по мониторингу поведения.

5. Способ определения физиологической зрелости потомства человека и плацентарных животных в зависимости от совместимости родителей.

Таким образом, полученные данные авторов свидетельствовали, что гены, модулирующие протекание процесса старения, высоко консервативны не только по последовательности, но и функционально на протяжении миллиардов лет эволюции. Ценность полученных данных еще и в том, что их можно экстраполировать и на чело-

веческий геном, тем самым подтверждая фундаментальную применимость данных, полученных на модельных организмах, к человеку. По его предположению поведение таких модулей может объяснять поведение реальных физиологических функций организма. Использование методов сравнительной генетики позволило количественно сравнить степень консервативности генов «долголетия» двух эволюционно далеко отстоящих друг от друга видов: дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и нематоды *Caenorhabditis elegans*. Особенное внимание доктор Промислоу уделяет построению генных сетей старения и выделению модулей (подсетей).

Нами получены экспериментальные данные о том, что новорожденные животные с повышенной стрессчувствительностью характеризуются признаками пониженной жизнеспособности. Доказана зависимость от послеродового стресса и стрессчувствительности новорожденных животных показатели роста, развития и заболеваемости потомств [25, 30].

В настоящее время актуальным является и изучение научных основ профилактики болезней потомства животных и человека. Сегодня ветеринарная медицина и медицинская наука имеет ограниченные возможности диагностики наследственных болезней потомства и предсказуемый характер передачи генов от поколения к поколению поэтому необходимо сосредоточить внимание на профилактику как наиболее надежный и эффективный способ предотвращения этих болезней. Генетическая диагностика – это считывание информации по формуле ДНК, т.е. расшифровка генетически наследуемой и передаваемой информации с хромосом, генов, геномов и иных молекулярных носителей, а также поиск и обнаружение деформированных, «дефектных» участков генетического кода человека. Генетическое обследование (ДНК-идентификация) проводится для определения риска развития различных болезней в процессе жизни, т.е. это исследование выявляет, какие опасные заболевания подстерегают вас в жизни, и позволяет получить генетический прогноз на будущее. ДНК-идентификация – это оценка (диагностика) и прогнозирование, когда в организме человека или животного еще нет никаких признаков болезни, определяемых общепринятыми методами исследования. Эта методика позволяет обнаружить у животного и человека так называемые «гены предрасположенности». Медико-генетическое консультирование (МГК) – это один из видов специализированной медицинской помощи, направленный на предот-

вращение рождения потомков с врожденными аномалиями или наследственным заболеванием. Методы дородовой диагностики наследственных болезней, давно и широко используемые на Западе, все активнее применяются и в России. Сегодня каждая беременная должна трижды пройти обследование на генетические дефекты плода. С профилактической точки зрения всю наследственную патологию целесообразно подразделить на три категории:

1) вновь возникающие мутации (в первую очередь это анеуплоидии и тяжелые формы доминантных мутаций);

2) унаследованные (врожденные) от предыдущих поколений (как генные, так и хромосомные);

3) болезни с наследственной предрасположенностью.

Современной научной основой профилактики наследственной патологии являются теоретические и прикладные разработки в области генетики человека и животных, ветеринарии и медицины, которые позволили понять:

1) молекулярную природу наследственных болезней, механизмы и процессы их развития в пренатальном, перинатальном и постнатальном периоде;

2) закономерности сохранения мутаций (а иногда и распространения) в семьях и популяции;

3) процессы возникновения и становления мутаций в зародышевых и соматических клетках.

Известно, что бесконечное разнообразие организмов выживало и процветало в течение многих миллиардов лет в отсутствии современных способов диагностики и лечения болезней. Настоящее время мы не можем избавиться по отдельности от различных болезней, которые имеют различное происхождение. Продолжающиеся научные исследования с целью предотвращения индивидуальных вариантов патологии в среде их необъятного разнообразия, возможно, породила вероятно неосуществимый для финансирования разветвленный профиль научно-исследовательских учреждений, где работают специалисты узкого профиля. В частности, предпоследним кажется, что им не хватает всего лишь нескольких нанометров, для углубления в структуру хромосомы, гена, его молекул и атомов, чтобы понять причину данной проблемы. Так, например, трудно выявляемые повреждения в структуре ДНК и генах, как правило, выражаются в неподдающемся лечению уродстве у индивидуумов, что доступно для диагностики и невооруженным глазом. Данный факт свидетельствует о том,

что современная генетика не может обеспечить диагностику и контроль множества изменчивых или переходных уровней жизнеспособности в отсутствии явных признаков патологии. В беспокойстве о том, с каким уродством появится на свет следующее поколение, мы отчетливо осознаем подобное генетикам выдающееся значение хирургов в распространении врожденных пороков сердца, заячьей губы, слепоты, отсутствия у новорожденных заднего прохода, и так до бесконечности. В связи с отсутствием критерия, необходимого для дифференциальной диагностики и контроля жизнеспособности организмов, животноводство и здравоохранение претерпевают огромные убытки и не в состоянии восстановить исторически утраченную жизнеспособность.

В настоящее время разработанные известные критерии позволяющие осуществлять контроль родительских уровней жизнеспособности перед зачатием потомства, и открывает новую эру в предотвращении болезней у людей и животных в процессе их воспроизводства.

Преобладающее влияние материнского организма на потомство обусловлено беременностью и вынашиванием плода.

Таким образом, происхождение природного отбора и репродукции жизнеспособных организмов закономерно, то есть взаимнообусловлено сопряжена с рождением нового мировоззрения, которое вносит коренное изменение в уровень познания в период роста широкого спектра наследственных, врожденных и приобретенных болезней, угрожающих исчезновением человечества.

Вышеизложенные научные основы оценки, прогнозирования и предотвращения болезней потомков являются философскими и не решенными, а для решения необходимы глубокие фундаментальные и прикладные исследования, которые могли быть основой для создания жизнеспособных особей среди людей и животных.

До настоящего времени не выяснены и не расшифрованы физиологические закономерности формирования иммунных, эндокринных и нервных механизмов в биологическом комплексе «мать – плод – новорожденный» и, вследствие чего, чаще встречаются различные патологии и болезни беременных и новорожденных в послеродовой период. Возможно, закономерное снижение жизнеспособности потомства человека и животных происходит, в неблагоприятных экологических, в внутриутробных условиях, в системе мать-плод, в результате загрязнения внутренней среды (крови, лимфы и межклеточной

жидкости) с техногенными и биогенными элементами, и вследствие чего и возникает нарушения функций генома клеток системы мать – плод (генетического и иммунологического контроля), а это в свою очередь приводит к снижению клеточных и гуморальных факторов защиты и к исчезновению иммуноглобулинов в крови и молозиве. Причиной снижения иммунобиологической защиты (жизнеспособности), также являются долговременные техногенные и биогенные стрессы, которые приводят к физиологическим нарушениям: в коре головного мозга и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе и вследствие чего и возникают иммунодефицитные состояния, а это в последующем и приводит к возникновению заболеваний различной этиологии. Факторы окружающей среды определяют состояние внутренней среды организма матери и плода, а в дальнейшем их несоответствие и приводит закономерному снижению устойчивости функциональной системы «мать – плод – новорожденный» вследствие исчезновения защитных иммуноглобулинов в крови животных матерей и их потомства в ранние периоды постнатального развития, включая и послеродовой период.

Болезни материнского организма и новорожденных следует рассматривать как экологическую и медикобиологическую проблему, в которой наряду с такими факторами, как окружающая среда и возраст родителей, при этом важная роль отводится физиологической реактивности, жизнеспособности и взаимосвязи с материнским и отцовским организмами, их конституцией, а также типом нервной системы родителей. Кроме выше сказанного, необходимо учитывать иммунобиологическую и другие формы совместимости при подборе родительских пар в биологии, ветеринарной медицине и в медицинской практике.

Важным условием для оценки и прогнозирования жизнеспособности потомства и для разработки способов их повышения на различных этапах онтогенеза является усовершенствование приемов оценки и прогнозирования иммунобиологического и физиологического состояния, как материнского организма, так и потомства плацентарных животных и человека на различных этапах роста и развития, особенно в ранний послеродовой период.

В настоящее время особенно важна разработка эффективных способов для оценки и прогнозирования состояния окружающей среды обитания и жизнеспособности эмбриона, плода и потомства плацентарных

животных на основе высокочувствительных и неспецифических тестов и решение ряда прикладных задач экологической физиологии и иммунологии, экологии и физиологии животных и человека.

Список литературы

1. Adaptogens exert a stress-protective effect by modulation of expression of molecular chaperones / A. Panossian, G. Wikman, P. Kaur, A. Asea // *Phytomedicine*. 2009 Jun; 16 (6-7):617-22.
2. Serum heat shock protein 70 level as a biomarker of exceptional longevity / D.F. Terry, D.F. Wyszynski, V.G. Nolan, G. Atzmon, E.A. Schoenhofen, J.Y. Pennington, S.L. Andersen, M.A. Wilcox, L.A. Farrer, N. Barzilai, C.T. Baldwin, A.A. Asea. *Mech Ageing Dev.* 2006 Nov;127(11):862-8. Hsp70: a chaperokine. Asea A. *Novartis Found Symp.* 2008; 291:173-179.
3. Edaravone inhibits protein carbonylation by a direct carbonyl scavenging mechanism: focus on reactivity, selectivity and reaction mechanisms / G. Aldini, G. Vistoli, L. Regazzoni, M.C. Benfatto, I. Bettinelli, M. Carini // *Antioxid Redox Signal.* 2009. Sep 1.
4. Intervention strategies to inhibit protein carbonylation by lipoxidation-derived reactive carbonyls. Aldini G., Dalle-Donne I., Facino R.M., Milzani A., Carini M. *Med Res Rev.* 2007 Nov; 27(6) :817-68.
5. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression / I. Dalle-Donne, G. Aldini, M. Carini, R. Colombo, R. Rossi, A. Milzani // *J Cell Mol Med.* 2006 Apr- Jun;10(2):389-406.
6. Correction of the disease phenotype in the mouse model of Stargardt disease by lentiviral gene therapy / J. Kong, S.R. Kim, K. Binley, I. Pata, K. Doi, J. Mannik, J. Zernant-Rajang, O. Kan, S. Iqbal, S. Naylor, J.R. Sparrow, P. Gouras, R. Allikmets // *Gene Ther.* 2008 Oct; 15(19):1311-1320.
7. Small molecule RPE65 antagonists limit the visual cycle and prevent lipofuscin formation / P. Maiti, J. Kong, S.R. Kim, J.R. Sparrow, R. Allikmets, R.R. Rando // *Biochemistry.* 2006 Jan 24;45(3):852-860.
8. Genotyping microarray (disease chip) for Leber congenital amaurosis: detection of modifier alleles / J. Zernant, M. Kulm, S. Dharmaraj, A.I. den Hollander, I. Perrault, M.N. Preising, B. Lorenz, J. Kaplan, F.P.M. Cremers, I. Maumenee, R.K. Koenekeop, R. Allikmets // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46:3052-3059, 2005.
9. Metformin extends life span of HER-2/neu transgenic mice and in combination with melatonin inhibits growth of transplantable tumors in vivo / V.N. Anisimov, P.A. Egormin, T.S. Piskunova, I.G. Popovich, M.L. Tyndyk, M.N. Yurova, M.A. Zabezhinski, I.V. Anikin, A.S. Karkach, A.A. Romanyukha // *Cell Cycle.* 2010 Jan 1;9 (1):188-97.
10. Peptide regulation of aging: 35-year research experience / V.Kh. Khavinson, V.N. Anisimov // *Bull Exp Biol Med.* 2009 Jul; 148(1):94-8.
11. Relationships between cancer and aging: a multilevel approach / V.N. Anisimov, E. Sikora, G. Pawelec // *Biogerontology.* 2009 Aug; 10(4):323-38.
12. Inhibition of lipid peroxidation, protein glycation and elevation of membrane ion pump activity by taurine in RBC exposed to high glucose. Thirugnanam. Anitha Nandhini, Carani Venkataraman Anuradha. *Clinica Chimica Acta*, Volume 336, Issues 1-2, October 2003, Pages 129-135.
13. Small RNA silencing pathways in germ and stem cells / A.A. Aravin, G.J. Hannon // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2008; 73:283-90.
14. An epigenetic role for maternally inherited piRNAs in transposon silencing / J. Brennecke, C.D. Malone, A.A. Aravin, R. Sachidanandam, A. Stark, G.J. Hannon // *Science.* 2008 Nov 28;322 (5906):1387-92.

15. Ахмадиев Г.М. Иммунобиологические аспекты оценки и прогнозирования жизнеспособности новорожденных животных. – Казань: Рутен, 2005. – 168 с.
16. А.с. 1802339, СССР, МКИ G 01 33/ 74. Способ определения послеродового стресса у овец и устройство для определения скорости оседания эритроцитов / Г.М. Ахмадиев, Г.Г. Гатин. – ЦСХИ – № 4780347 / 14-24881 – заявлено 09.01.90; опубл. Бюллетень изобретений, 1993. – № 10.
17. Ахмадиев Г.М. Экологические и иммунофизиологические аспекты оценки и прогнозирования жизнеспособности человека и животных // Экология и безопасность жизнедеятельности промышленно-транспортных комплексов; Сборник трудов международного экологического конгресса (III Международной научно-технической конференции; ЕЛРПГ, 20-23 сентября 2007) – Тольятти: ТГУ, 2007, Том 1. – С. 166-170.
18. Ахмадиев Г.М. Закономерности снижения устойчивости функциональной системы мать – плод-новорожденный // Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. – Елабуга: Вестник Елабужского государственного университета / биологические науки. 2009. – С. 62-63.
20. Ахмадиев Г.М. Экологические, иммуногенетические и иммунопсихофизиологические закономерности снижения жизнеспособности человека и животных // Второй международный экологический конгресс (четвертая Международная научно-техническая конференция) Экология и безопасность жизнедеятельности промышленно-транспортных комплексов, 24–27 сентября 2009, ЕЛРПГ – Тольятти, 2009. – Том 1. – С. 118-123.
21. А. с. 1718826, СССР, МКИ А 61 В 10/00. Способ определения совместимости животных при трансплантации / Г.М. Ахмадиев, А.Г. Амансугуров ЦСХИ, 013 № 48342200/14-045813 – заявлено 22.11.89; опуб. Б.И., 1992. – № 17.
22. Онищенко Г.Г. Задачи и стратегия школьного питания в современных условиях – Вопросы питания. – Том 78. – № 1. – 2009. – С. 16-21.
23. Здоровьесберегающие технологии в общеобразовательной школе: методология анализа, формы, методы, опыт применения: методические рекомендации / Под ред. М.М. Безруких, В.Д. Сонькина. – М.: Триада-фарм, 2002. – 114 с.
24. Максимов Ю.А., Савченко В.Ф., Лазовик Н.В. Прогнозирование индивидуального подбора родительских пар // Зоотехния, 1990. – № 4. – С. 59-62.
25. Дмитриев А.Ф. Иммунобиологические основы оценки и прогнозирования жизнеспособности новорожденных животных: автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. – Казань. – 27 с.
26. Кокаева Ф.Ф. Поведение как критерий поражающего действия техногенного загрязнения среды на организм животных и эффективности мер коррекции: автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. – М., 2006. – 47 с.
27. Германская Л.А., Евсиков В.И. Роль физиологических взаимоотношений и «мать-плод» в становлении жизнеспособности потомков // Материалы Всероссийской конференции «Сибирская зоологическая конференция»: тезисы докладов – Новосибирск, 2004. – С. 239.
28. Геном: автобиография видов 23 главах / М. Ридли; пер. с англ. и ред. к.б.н. О.Н. Ревы. – М.: Эксмо, 2008. – 432 с.
29. Мартынова Е.А., Гаппаров М.М. Стресс-зависимые белки и их роль в организме // Вопросы питания. Том 78, № 1. – 2009. – С. 33-41.
30. Патенты №2050130, АО1К67/02, G01 №33/53. Способ определения жизнеспособности новорожденных животных / А.Ф. Дмитриев, А.К. Булашев, К.Т. Шенжанов. – Ставропольский сельскохозяйственный институт – №5043633/15 31.03.1992. Опубл. Б.И., 1995. – №12.