

УДК 616.45-001.1/3:612.67/68:531.5

Геропротекторы как гравипротекторы?

В. В. Фролькис, Х. К. Мурадян, А. Н. Тимченко,
Е. И. Жеребицкая, А. А. Лимарева

Институт геронтологии АМН Украины, Київ

Надійшла до редакції 07.03.97

В роботі оглядово-проблемного характеру обговорюються ряд питань, що знаходяться на «стику» геронтології і космічної біології. Особливу увагу надано аналізу впливу гравітаційних факторів на паттерн старіння та тривалість життя, а також розробці підходів до експериментального пошуку засобів, здатних послабити негативні наслідки впливу мікро- і гіпергравітації. Обговорюються отримані авторами дані про можливість використання калорійно-обмежених раціонів з метою підвищення толерантності до гіпергравітаційного стресу.

Космос всегда обладал притягательной силой, как для юных, так и пожилых людей, независимо от возраста. Тем не менее в настоящее время участие в космических полетах стало «привилегией» в основном мужчин молодого и среднего возраста, хотя, как показали американцы Карл Хенеце и Венс Брандт, «побывавшие» в космосе в возрасте 58 и 59 лет соответственно, космические нагрузки, видимо, под силу и людям старших возрастов. Более того, существует не лишнее мнение о том, что на самые опасные космические экспедиции, по крайней мере из морально-этических соображений следует отправлять только людей зрелого возраста, уже имеющих детей и внуков. Но как бы эти проблемы ни решались, совершенно очевидно, что вскорости участниками космических полетов окажутся люди самого разного возраста. Более того, при организации экспедиций на отдаленные объекты длительность полетов может стать соизмеримой с продолжительностью жизни (ПЖ) человека или даже превосходить ее, и это значит, что люди будут в космосе до глубокой старости, возможно, даже в течение нескольких поколений. Это обосновывает необходимость более пристального внимания к изучению возрастного аспекта влияния факторов космического полета на человека. При этом

следует отличать две взаимосвязанные и вместе с тем до определенной степени самостоятельные проблемы: первая — как факторы космических полетов влияют на здоровье людей разного возраста; вторая и, быть может, центральная во всей космической биологии, — как влияет длительное пребывание в космосе на паттерны старения и сопутствующей патологии. В этой связи, наверное, оправданно выделение в качестве самостоятельной дисциплины **космической этагенеологии** (этап — возраст, генеология — наука о развитии), то есть науки, призванной изучать влияние космических факторов на все этапы индивидуального развития.

В настоящее время в космической медико-биологической науке существует еще одна неотложная геронтологическая задача — это те самые некогда молодые и «привилегированные» космонавты. Необходимо регулярное и всестороннее обследование их биологического возраста, темпов старения и типа распределения ПЖ. Ведь это уникальная группа людей, прошедших жесткий медицинский отбор и «элитарных» по многим параметрам здоровья и работоспособности в тяжелых условиях. Сравнение указанных показателей у космонавтов с аналогичными данными у «дублеров», почему-либо не побывавших в космосе, а также с общим насе-

лением может дать много полезного не только для летчиков, но и для понимания самих механизмов старения и выявления детерминантов индивидуальной ПЖ человека. Сейчас важно не упустить момент, так как большая группа космонавтов как-то «незаметно» перешла из молодых в старшие возрастные группы, к сожалению, по предварительным оценкам отличающиеся высоким уровнем смертности.

До первого выхода на орбиту было немало прогнозов, нередко взаимоисключающих, о возможном влиянии факторов космического полета на различные параметры организма, в том числе на темпы старения и ПЖ. Однако вскоре стало очевидным, что в очередной раз ближе к истине оказались пессимистически настроенные исследователи; оказалось, что полеты в космос опасны не только из-за высокого риска аварий, но и из-за большого «букета» неблагоприятных воздействий, включающего повышенный уровень ионизирующей радиации, вибрации и звука, абнормальные циркадные ритмы, различного рода физиологические и психологические нагрузки и др. (Nicogossian et al., 1989; Cristofalo, 1991; Czeisler et al., 1991; Miquel, Souza, 1991). Но, пожалуй, среди неблагоприятных факторов, характерных для космических полетов, гравитация занимает ведущее положение по выраженности и разнообразию вызванных ею отрицательных эффектов. Стало ясно, что все мы «немножко Антеи», и в космосе, оторвавшись от Земли, быстро теряем силу. Более того, сколь-нибудь продолжительное пребывание в невесомости сулит комплекс нарушений, весьма сходных с таковыми, наблюдаемыми в глубокой старости (Nicogossian et al., 1989; Charles, Bungo, 1991; Hughes-Fulford, 1991; Criswell-Hudak, 1991; Ray, 1991; Schultheis, 1991).

Следует помнить, что по сравнению с гравитацией Земли ($1g$), на различных стадиях полета возможны не только количественные, но и качественные изменения силы гравитации: гипергравитация (ГГ) при старте, которая сменяется микрогравитацией (МГ) или невесомостью на орбите и снова ГГ при посадке. Это, естественно, еще более осложняет подбор средств защиты от гравитационных факторов, влияние которых на состояние организма в общем виде было предсказано Циолковским еще в прошлом веке. Однако многие важные аспекты этой проблемы, в частности влияние факторов гравитации на особенности старения и ПЖ, до настоящего времени остаются спорными или мало изученными. Достаточно сказать, что до сих пор не проведен ни один эксперимент, в котором изучалось бы влияние МГ на полный цикл онтогенеза, включая старение; до сих пор не разработаны

сколь-нибудь удовлетворительные модели МГ в земных условиях, а в тех опытах, которые были проведены на борту биоспутников, длительность пребывания животных в невесомости, как правило, соответствовала лишь небольшой части их видовой ПЖ, что, к сожалению, справедливо даже для опытов, проведенных на таких короткоживущих видах, как дрозофилы.

Как известно, у животных определенная часть энергии (примерно до одной четверти-трети потребленных калорий) уходит на поддержку «антигравитационных» реакций (Bourne, 1963). По-видимому, снижение таких затрат могло привести к продлению жизни, так как существует отчетливая обратная зависимость между интенсивностью метаболизма и ПЖ (Frolkis, Muradain, 1991). Более того, примерно в такой же степени калорийно-ограниченные рационы (КОР) считаются наиболее надежным средством продления жизни у млекопитающих (Фролькис, Мурадян, 1992). В связи с этим в геронтологической литературе до сих пор дискутируется возможное влияние гравитационных факторов разной силы на старение и ПЖ. При этом одной из ключевых закономерностей считается показанная Kleiber (1961) зависимость, согласно которой у животных в условиях земного притяжения интенсивность метаболизма (M) пропорциональна массе тела (m) в степени $3/4$ ($M = km^{3/4}$, где k — константа размерности); в невесомости интенсивность метаболизма пропорциональна массе в степени $1/2$ ($M = km^{1/2}$), а при ГГ интенсивность метаболизма становится пропорциональной массе в первой степени ($M = km$). Исходя из этих зависимостей, многие полагают, что снижение метаболизма при невесомости могло привести к продлению жизни, а его усиление при ГГ, наоборот, должно вызвать сокращение ПЖ (Miquel, Souza, 1991). Действительно, при умеренной ГГ почти у всех испытанных биологических объектов наблюдается усиление потребления кислорода, по всей вероятности, из-за увеличения нагрузки на опорно-двигательный аппарат. Как было показано в опытах с хронической ГГ, такое усиление метаболизма сопровождается пропорциональным ускорением темпов старения и сокращением ПЖ. Например, в опытах, проведенных в исследовательских центрах NASA на лабораторных млекопитающих, в частности при постоянном содержании крыс в центрифуге, моделирующей ГГ около $3g$, потребление пищи и кислорода увеличивалось примерно на 15 %, а средняя и максимальная ПЖ сокращались примерно на такую же величину (Economos et al., 1983). При ГГ $4g$ на фоне увеличения потребления кислорода и пищи на 25 % также наблюдалось пропор-

циональное сокращение ПЖ примерно на четверть (Oyama, Chen, 1973). У дрозофил сокращение ПЖ проявляется, очевидно, только при 5g с последующим экспоненциальным ускорением старения и сокращения ПЖ по мере увеличения ГГ до 7g и более (Le Bourg, Lints, 1989; Lints, Le Bourg, 1993).

Несколько иначе, чем предполагалось, обстоят дела в невесомости. Уже первые эксперименты показали, что потребление кислорода и пищи у взрослых животных, впервые оказавшихся в условиях МГ, не только не снижается, но и увеличивается. Наиболее вероятной причиной такого парадоксального повышения метаболизма считается «стресс невесомости», вызванный, по-видимому, нарушением сигнализации, идущей от вестибулярного аппарата, и пространственной дезориентацией, которые в итоге приводят к дополнительным и малокоординированным движениям в непривычных условиях. Аналогичная картина, по-видимому, характерна и для космонавтов, энергетические расходы которых в невесомости повышаются и для которых во время полета предусмотрены высококалорийные рационы.

В невесомости в той или иной степени нарушается нормальное функционирование практически всех физиологических систем. Но наиболее выраженные изменения, по всей вероятности, происходят в опорно-двигательном аппарате (Schultheis, 1991) и в системе кровообращения (Charles, Bungo, 1991). Как полагают многие специалисты, например большинство участников «Геронтологических совещаний», которые регулярно организуются NASA еще с 1970-х гг., атрофия из-за недостаточной нагрузки и других факторов адаптации к невесомости приводит к синдромам, характерным для преждевременного старения. Между молодыми людьми на орбите и пожилыми на Земле существует много сходных структурно-функциональных изменений в целом ряде важных для сохранения работоспособности и жизнеспособности систем, включая такие нарушения, как снижение выброса крови и повышение кровяного давления; ослабление мочеотделения и уменьшение жизненного объема легких; деминерализация костной и мышечной тканей; снижение клеточной массы на фоне жировой инфильтрации и роста коллагеновых волокон, в частности, в мышцах. В опорно-двигательном аппарате происходят и другие выраженные атрофические и дегенеративные изменения, которые приводят к снижению силы сокращения и появлению признаков старческой «сутуловатости» (Smith, Port, 1991). Существенные изменения происходят в иммунной системе (Criswell-Hudak, 1991; Kimzey et al., 1976; Cogoloi, Tschopp, 1985) и в нейрогумо-

ральной регуляции, в частности в системах, опосредованных гормонами гипоталамуса и надпочечников (Humer, Grindeland, 1991). Сходство влияния невесомости со старением проявляется даже на таком очевидном признаке, как замедление роста ногтей (Miquel, Souza, 1991). Все это дает основание полагать, что для человека именно гравитационные факторы являются наиболее опасными среди различных неблагоприятных воздействий, характерных для космических полетов. Как отмечал летчик-космонавт Валерий Поляков, которому принадлежит абсолютный рекорд по длительности пребывания в космосе (679 сут), «невесомость — это агрессор, это враг, который действительно способен превратить цветущего мужчину в старика. С ним необходимо активно бороться.» («Киевские новости», 24 января 1997 г.).

В последние годы в нашем коллективе заинтересовались возможностью поиска средств, направленных на ослабление отрицательных последствий влияния гравитационных факторов на выживаемость и старение. В настоящей работе представлены наши данные по экспериментальному поиску средств для повышения толерантности к краткосрочным ГГ-нагрузкам, которые обычно возникают при запуске и посадке космических аппаратов и которые не только способны снижать работоспособность, но и могут представлять прямую угрозу для жизни находящихся на борту биологических объектов. Например, при спуске по наикратчайшей, так называемой «вертикальной» траектории ГГ может достигнуть до 100g и более. В нормальных условиях завершения полета, если на борту имеются биологические объекты, естественно, выбирается более «горизонтальная» и длинная траектория. Однако при внештатных и аварийных ситуациях типа разгерметизации или пожара, когда предотвращение жертв может определяться минутами или даже секундами, наличие на борту спускаемого аппарата средств, позволяющих повысить толерантность к ГГ и выбрать более короткую траекторию, несомненно, может стать решающим фактором для успешности всей экспедиции. Вот почему поиск «антигипергравитационных» средств имеет не только теоретическое значение, но и представляет определенный прикладной интерес.

Приступая к поиску таких средств, названных нами **гравипротекторами**, мы придавали принципиальное значение правильности выбора двух факторов — биологического объекта испытаний и потенциальных гравипротекторов. Проведенный нами комплекс исследований с использованием животных разного возраста и вида подтвердил, что и в наших условиях эксперимента (10-мин сеанс ГГ)

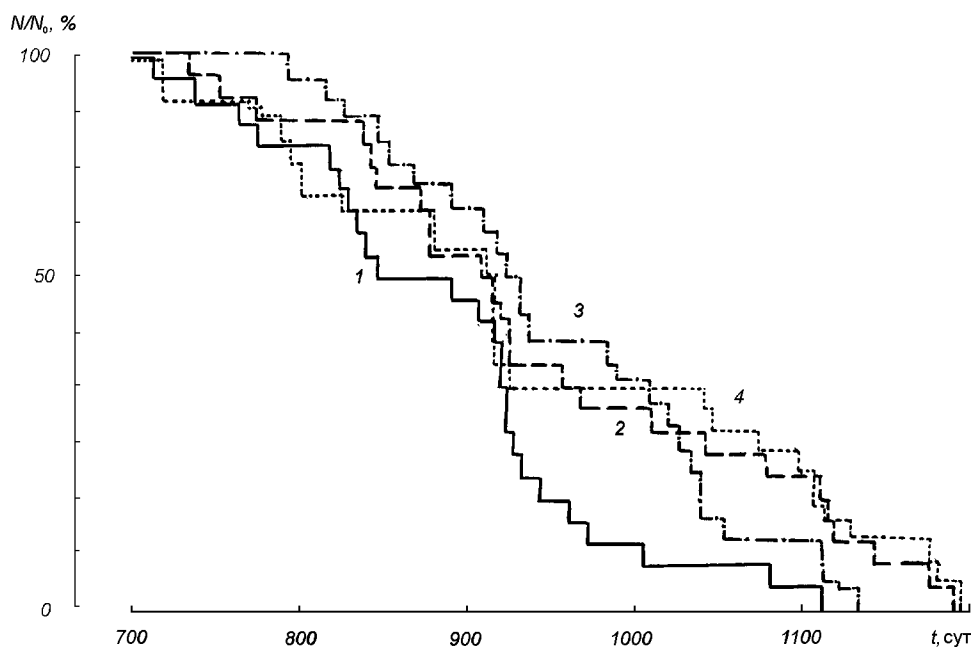


Рис. 1. Выживаемость N/N_0 самцов крыс линии Вистар: 1 — интактные животные, 2 — при калорийно-ограниченном рационе, 3 — КОР в сочетании с аэросилом, 4 — КОР в сочетании с хлорамфениколом

существует отчетливая обратная зависимость между толерантностью к ГГ и массой тела. Как пороговые величины ГГ, опасные для жизни, так и LD_{50} и летальные ГГ-нагрузки закономерно уменьшались в ряду дрозофила-мышь-крыса. Если у дрозофил опасные для выживания ГГ измерялись тысячами г, то у мышей сублетальные величины находилась в диапазоне 25–30г, а у крыс — 10–15г (Frolkis et al., 1995). Следует отметить, что хотя крыса и человек существенно отличаются по массе тела, по толерантности к ГГ-нагрузкам они обнаруживают парадоксальное сходство (нагрузки до 10г считаются верхним пределом допустимости и в профессиональной деятельности человека). Существует целый ряд и других соображений, позволяющих допустить, что из доступных нам объектов исследований крысы являются наиболее удобными и «приближенными» к человеку. Поэтому объектом наших последующих поисков гравипротекторов в основном были взрослые самцы крыс линии Вистар. Что касается выбора наиболее эффективных гравипротекторов, то для нас естественным было решение прежде всего обратиться к хорошо известному классу препаратов — геропротекторам (от греческих слов герат — старение и протектор — защита). Собственно сам термин «гравипротектор» возник по аналогии с «геропротектором», хотя мы убеждены, что сходство здесь не только терминологическое. Принципы отбора и ме-

ханизмы действия геро- и гравипротекторов до определенной степени совпадают: оба направлены на повышение резервных возможностей и сопротивляемости организма к неблагоприятным воздействиям окружающей и внутренней среды; оба затрагивают основные системы жизнеобеспечения от молекулярного уровня до уровня целостного организма. Вместе с тем не следует переоценивать сходство между этими классами воздействий. Мы полагаем, что несмотря на определенное сходство, геропротекторы и гравипротекторы представляют собой достаточно самостоятельные классы воздействий, которые имеют определенные сегменты «перекрытия», т. е. общих для воздействий обоого типа детерминантов и «каналов» реализации входных сигналов. С этих позиций поиск наиболее эффективных гравипротекторов среди геропротекторов, очевидно, сводится к выбору воздействий, имеющих наибольший сегмент «перекрытия» и общих «каналов».

На основании имеющихся к настоящему времени данных можно заключить, что отклонения силы гравитации в обе стороны от гравитации Земли (как ГГ, так и МГ) приводят к примерно однотипным и преимущественно отрицательным изменениям, которые в итоге вызывают рост базального метаболизма, синдромы ускоренного или преждевременного старения и сокращение ПЖ. И если такие изменения при ГГ действительно соответ-

вуют общим представлениям, то повышение метаболизма в условиях МГ многие считают временным явлением, которое должно быть характерно только для периода приспособления и должно исчезнуть после полного завершения этапа адаптации к невесомости. В этой связи интересны данные о том, что у дрозофил, родившихся на борту биоспутника, в отличие от мух, которые впервые оказались в невесомости в более зрелом возрасте, признаки «стресса невесомости» менее выражены или отсутствуют, а их ПЖ практически не отличается от аналогичных показателей, характерных для контрольных мух (Miquel, Souza, 1991). По всей вероятности, родившиеся в условиях невесомости особи имеют больше шансов безболезненно и быстро завершить период адаптации, тем самым избегая повышения интенсивности метаболизма и сокращения ПЖ. Если аналогичные закономерности окажутся справедливыми и для млекопитающих, то, как отмечалось выше, их энергетические затраты могут оказаться на 1/3 ниже нормы, что соответствует оптимальным КОР, обычно приводящим к замедлению старения и увеличению ПЖ примерно на ту же одну треть (Фролькис, Мурадян, 1978).

Эти и ряд других соображений послужили основанием для выбора первой испытанной нами гравипротекторной модели — КОР. Выбор этой модели был обусловлен также тем, что в настоящее время именно она считается наиболее надежным и мощным геропротектором для млекопитающих. Более того, такая схема КОР приводила к существенному продлению жизни и в опытах, начатых в зрелом возрасте (Мурадян, Жеребицкая, 1993). Причем в ряде случаев пролонгирующий эффект удавалось усилить с помощью комбинации КОР с другими геропротекторными воздействиями (рис. 1). Кроме того, важным для нас моментом было то, что при КОР, как показали наши опыты с использованием радиоактивных предшественников РНК и белка (^{14}C -оротата и ^3H -лейцина соответственно), снижается интенсивность биосинтетических процессов в тканях ЦНС и миокарде (рис. 2). Это может быть существенным моментом, так как известно, что интенсивность метаболизма именно в тканях ЦНС и миокарда считается «лимитирующим» фактором выживания крыс при краткосрочной ГГ. Следовательно, если показатели интенсивности биосинтеза белка коррелируют с интенсивностью метаболизма, то можно было надеяться, что животные, содержащиеся на КОР, могли легче переносить острую гипоксию, которая, по-видимому, является основной причиной их гибели при сеансе ГГ. Для выяснения этого вопроса нами были использованы взрослые крысы, которые за

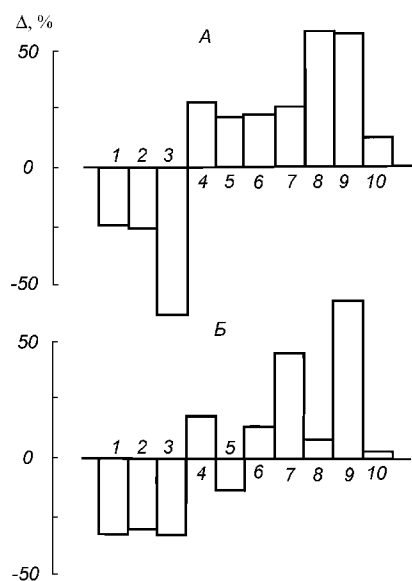


Рис 2. Отличия Δ интенсивности биосинтеза для крыс, получавших калорийно-ограниченный рацион, по сравнению с интактными крысами: А — для суммарной РНК, Б — для белка в разных тканях; 1 — лобная кора, 2 — гипоталамус, 3 — скелетная мышца, 4 — миокард, 5 — гипофиз, 6 — щитовидная железа, 7 — кора надпочечников, 8 — эпителий кишечника, 9 — почки, 10 — печень

полгода до опытов были переведены на 50-% КОР. Динамика интенсивности выделения углекислого газа при нагрузке 10 g у подопытных и интактных животных мало отличались. При этом в обеих группах выживали все животные, а уровень газообмена после роста, вызванного ГГ стрессом, возвращался до исходного уровня примерно через 1 час. Однако при увеличении ГГ до 25g отличия в толерантности к ГГ становились очевидными. В группе крыс с КОР выживаемость была вдвое выше (50 %), чем в группе контрольных животных (25 %). Интенсивность газообмена в обеих группах при этом мало изменялась (рис. 3). Следует отметить, что в этой серии опытов не удалось обнаружить сколь-нибудь отчетливой зависимости между массой тела и вероятностью выжить при ГГ-стрессе летальной силы. Так, средние значения массы тела выживших и погибших животных практически не отличались ни в группе интактных (294 ± 5 и 295 ± 10 г), ни в группе крыс, переведенных на КОР (283 ± 9 и 289 ± 17 г).

Таким образом, использованное нами геропротекторное воздействие — КОР — одновременно оказалось эффективным гравипротектором, что не должно казаться полной неожиданностью, учитывая приведенные выше соображения о возможных

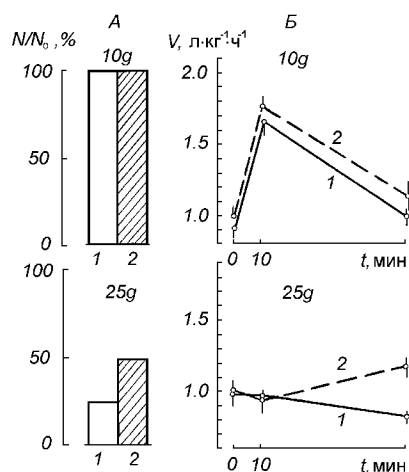


Рис. 3. Выживаемость N/N_0 и выделение углекислого газа V у интактных (1) и переведенных на калорийно-ограниченный рацион (2) крыс до и после гипергравитационного стресса силой 10g и 25g

механизмах действия геро- и гравипротекторов. Вместе с тем совершенно ясно, что это лишь первое испытанное средство и не следует спешить с обобщающими заключениями. Более того, наиболее вероятно, что далеко не все геропротекторы будут сочетать эти два качества, но и в таком случае понимание причин сочетанного или раздельного потенциалов геро- и гравипротекторов может быть полезным как для геронтологии, так и биологии гравитационных факторов. Для нас важно то, что несмотря на все трудности развития науки сегодняшнего дня нам удалось создать скромную, но вполне функциональную материально-техническую базу, разработать свои специфические подходы к изучению таких важных с теоретической и прикладной точек зрения средств, как гравипротекторы. Хотелось также подчеркнуть, что настоящая работа во многом носит проблемно-обзорный характер. Она выполнена на «стыке» таких перспективных, направленных в будущее наук, как геронтология и космическая биология и по-существу является первой из серии планируемых нами публикаций о влиянии факторов космических полетов на старение и ПЖ, о поиске средств защиты от наиболее неблагоприятных из них. Мы полагаем, что эффективными в этом отношении средствами могли бы стать как препараты, способные оптимизировать физиологические параметры регуляции на уровне отдельных «ключевых» тканей и организма в целом, так и молекулярно-биологические подходы и средства, обеспечивающие целенаправленную

модуляцию экспрессии, репарации и стабильности генома, в частности с помощью ингибиторов прямой и обратной транскрипции.

Работы выполнены при финансовой поддержке Национального космического агентства Украины.

- Мурадян Х. К., Шинкарь (Жеребицкая) Е. И. Влияние ограниченного по калорийности рациона на циркадный ритм газообмена и теплопродукции у старых крыс // Вопросы питания.—1993.—№ 3.—С. 33—36.
- Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Экспериментальные пути продления жизни. — Л.: Наука, 1978.—248 с.
- Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Старение, эволюция и продление жизни. — Киев: Наук. думка, 1992.—344 с.
- Charles J. B., Bungo M. W. Cardiovascular physiology in space flight // Exp. Gerontol.—1991.—26, N 2/3.—P. 163—168.
- Cristofalo V. J. On undersunding the biology of aging: studies in space // Exp. Gerontol.—1991.—26, N 2/3.—P. 137—138.
- Criswell-Hudak S. B. Immune response during the space flight // Exp. Gerontol.—1991.—26, N 2/3.—P. 289—298.
- Cziesler Ch. A., Chiasera A. J., Duffi J. F. Research on sleep, circadian rhythms and aging: application to manned spaceflight // Exp. Gerontol.—1991.—26, N 2/3.—P. 217—232.
- Economos A. C., Miquel J., Ballard R. W., et al. Effects of stimulated increased gravity on the rate of aging of rats: implications for the rate of living theory of aging // Arch. Gerontol. and Geriatr.—1983.—1.—P. 349—363.
- Frolkis V. V., Muradian Kh. K. Life Span Prolongation. — Boca Raton: CRC-Press, 1991.—445 p.
- Frolkis V. V., Muradian Kh. K., Timchenko A. N. Hypergravity stress: species- and age-peculiarities of oxygen consumption, thermoregulation, and survival // III European Congress of Gerontology: Abstracts (Amsterdam, 30 August—2 September, 1995). — Amsterdam, 1995.—N 086.0078.
- Hughes-Fulford M. Altered cell function in microgravity // Exp. Gerontol.—1991.—26, N 2/3.—P. 247—256.
- Hymer W. C., Grindeland R. E. The pituitary: aging and spaceflown rats // Exp. Gerontol.—1991.—26, N 2/3.—P. 257—266.
- Kleiber M. The Fire of Life. — New York: Wiley,—1961.
- Nicogossian A. E., Yuntoon C. L., Pool S. L. Space Physiology and Medicine. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1989.—478 p.
- Schultheis L. The mechanical control system of bone in weightless spaceflight and in aging // Exp. Gerontol.—1991.—26, N 2/3.—P. 203—214.
- Smith J. J., Porth C. J. Posture and the circulation: the age effects // Exp. Gerontol.—1991.—26, N 2/3.—P. 141—162.

GEROPROTECTORS AS GRAVIPROTECTORS?

V. V. Frol'kis, Kh. K. Muradian, A. N. Timchenko, E. I. Zhrebitskaia, and A. A. Limareva

Principal gerontological problems in space biology are discussed with special emphasis the effects of gravity factors on aging pattern and life span of laboratory insects and rodents. Probable approaches and experimental designs are analyzed for the search of graviprotectors — means aimed to abate harmful effects of micro- and hypergravity. Data on the possibility of using calorie-restricted diets and other geroprotectors as a means for upgrading the tolerance to hypergravity stress are presented.