**«Основы биологии старения, или всё, что вы хотели знать о старении (но боялись спросить)»**

***Basics of the biology of aging or everything you always wanted to know about aging (but were afraid to ask)***

**Трудоемкость** – 24 часа (12 лекций).

**Форма отчетности** – зачет.

**Лекторы**: Хохлов Александр Николаевич, д.б.н., заведующий сектором эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ, khokhlov@mail.bio.msu.ru;

Моргунова Галина Васильевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник сектора эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ, morgunova@mail.bio.msu.ru

**Аннотация:**

В настоящее время интерес к геронтологии резко возрос. И в первую очередь это связано с тем, что средняя продолжительность жизни людей в развитых странах резко возросла за последние десятилетия. Однако максимальная продолжительность жизни практически не изменилась (она сейчас такая же, как и тысячелетия назад, просто шансов дожить до возраста долгожителя сейчас стало гораздо больше). Если раньше люди часто умирали в раннем возрасте от различных не связанных с возрастом болезней (главным образом – инфекционных), то сейчас, вследствие значительных успехов медицины, большинство людей доживают до старости. В результате смерть "от старения" становится наиболее распространенной. В то же время многие весьма смутно представляют себе, что такое старение, каковы его механизмы и как можно с ним бороться. Даже специалисты-геронтологи достаточно часто проводят свои исследования, не учитывая хорошо известные положения "классической" науки о старении, без которых становится просто невозможным получение корректных результатов. В частности, это касается работ, посвященных различным препаратам, предположительно замедляющим старение (геропротекторам). По-видимому, именно поэтому, как ни печально, на сегодняшний день науке не известны такие геропротекторы, которые можно было бы рекомендовать для использования у людей. Впрочем, ситуация со ставшим таким популярным ограничением питания, которое многие считают наилучшим средством борьбы со старением, тоже является весьма неоднозначной. В рамках курса предполагается рассмотреть целый ряд вопросов, встающих перед современной экспериментальной геронтологией, финансирование которой, надо заметить, в последние годы резко возросло. Последнее обстоятельство привлекло к геронтологическим исследованиям большое количество специалистов смежных специальностей, которым, на наш взгляд, было бы весьма полезно ознакомится с основами биологии старения, чтобы понять, почему мы до сих пор не живем 1000 лет.

**Программа курса:**

• Геронтология, ее роль в биологии и медицине, история становления и развития как науки. Современное состояние геронтологических исследований в России и за рубежом.

* Определения понятий – старение, смертность, продолжительность жизни (средняя, максимальная, средняя ожидаемая, видовая).
* Теория надежности и старение. Скорость старения – что это такое? Есть ли разница между старением автомобилей и людей?
* Кривые выживания, таблицы смертности. Уравнение Гомпертца-Мейкхема. Стареющие и нестареющие виды. Чем определяются видовые различия в продолжительности жизни и скорости старения? Как пресноводная гидра ускользнула от старения и стала "бессмертной"?
* Ускоренное и преждевременное старение. Прогероидные синдромы.
* Продольные (лонгитудинальные) и поперечные геронтологические исследования. Их плюсы и минусы. Почему первые лучше вторых? Как с помощью лонгитудинальных исследований мы узнали, какие факторы важнее для обеспечения долгой жизни? И насколько эти факторы различаются у мужчин и женщин?
* Половые различия в продолжительности жизни. Почему женщины живут дольше мужчин?
* Эволюция и старение. Старение простейших, бактерий, грибов, микоплазм, растений и др.
* Различные концепции старения (свободно-радикальная теория, теория "катастрофы ошибок", "холестериновая" концепция, концепция ограничения пролиферации как причины накопления повреждений макромолекул при старении и др.).
* Запрограммировано ли старение? Как работает несуществующая программа старения? О связи развития и старения.
* Методология "правильных" геронтологических исследований. Требования к новым теориям старения.
* Биологический возраст – определение, методы оценки, использование в геронтологических и гериатрических исследованиях. Требования к маркерам биологического возраста. Что означает фраза "ему 50, а выглядит он на 30" (либо "ему 30, а выглядит он на 50")?
* Физиология, молекулярная биология, биохимия старения (основы). Генетика и старение.
* Долголетие и долгожители. "Возрастные" болезни. Старение – норма или патология? Гериатрия и биология старения. Социально-психологические аспекты геронтологии.
* Возможная роль в старении изменений ДНК, белков, липидов, структуры и функции мембран. Репарация ДНК и старение. Холестерин и старение. Можно ли каждый день есть яйца?
* Возрастные изменения различных физиологических систем – кровь, сердечно-сосудистая система, дыхательная система, пищеварительная система, мочевыделительная система, нейрогуморальная система, иммунная система (основы).
* Микробиота и старение. Надо ли все время пить простоквашу и есть квашеную капусту, чтобы жить дольше и быть здоровым? И как быть с широко известными йогуртами?
* Половые клетки и старение. Проблема "бессмертия" зародышевой линии. "Эффект возраста матери". До какого возраста можно заводить детей? Стволовые клетки и старение. Почему дети рождаются юными от взрослых родителей?
* Экспериментальное продление жизни. Геропротекторы (замедляющие старение факторы), различные подходы к их тестированию. Ограничение питания. Физическая активность. Секс, алкоголь и старение. Антиоксиданты. Латирогены. Комплексоны. Можно ли считать геропротекторами воду и антибиотики? Насколько полезно в геронтологическом плане ограничение питания?
* Геропромоторы ("ускорители" старения). Переедание. Ионизирующая радиация. Различные загрязнители окружающей среды. Индуцированное радиацией преждевременное старение.
* Классификация различных модельных объектов, используемых для исследования процессов старения и тестирования потенциальных геропротекторов и геропромоторов. Подходы к их выбору.
* Старение клеток *in vitro* ("феномен Хейфлика") – история вопроса, использование клеточных культур в экспериментальной геронтологии. Цитогеронтология. Теория маргинотомии. Теломеры и теломераза. Теория коммитирования. Модели "стационарного" и хронологического старения. Другие геронтологические модели, использующие культивируемые клетки (например, "клеточно-кинетическая модель" для испытания геропротекторов и геропромоторов). Дискуссии о термине "клеточное старение" (*cell senescence*). Феномен DDR (DNA Damage Response). "Бессмертные" линии трансформированных и иммортализованных клеток.
* Сенолитики, сеностатики, сеноморфики. Зачем они нужны?
* Нарушение обновления компонентов клеток с возрастом. Аутофагия, её активаторы/ингибиторы, возможная связь со старением.
* "Сущностные" и "коррелятивные" модели в геронтологических исследованиях.
* Возможные последствия увеличения видовой продолжительности жизни для человечества. Как мы будем жить до 700 лет?

**Вопросы к зачету по курсу:**

1. Что такое старение? Дайте определение и объясните, как его измерить
2. Когорты и кривые выживания в экспериментально-геронтологических исследованиях
3. Стареющие и нестареющие организмы. Дайте определения и проиллюстрируйте на примерах
4. Основные группы теорий старения
5. Как рассчитывается средняя ожидаемая продолжительность жизни?
6. Кривые выживания, таблицы смертности. Уравнение Гомпертца
7. Как оценивают биологический возраст? Приведите примеры
8. Расскажите о требованиях к маркерам биологического возраста
9. Что такое геропротекторы и геропромоторы? Приведите примеры
10. Расскажите об исследованиях ограничения питания в геронтологии. Каковы основные методологические проблемы таких работ?
11. Что такое лонгитудинальные и поперечные исследования? Как их проводят?
12. Расскажите о существующих моделях для изучения клеточного старения
13. Как реализуется "бессмертие" зародышевой линии?
14. Запрограммировано ли старение? Приведите доводы за и против
15. Расскажите о правильном выборе контрольных объектов для геронтологических экспериментов
16. Дайте определения ускоренного и преждевременного старения. Проиллюстрируйте графиками
17. Что такое дифференциальная смертность и секулярный тренд? Приведите примеры их влияния на интерпретацию данных геронтологических исследований
18. Расскажите о подходах к оценке старения одноклеточных организмов
19. Чем определяются видовые различия в продолжительности жизни?
20. Разные стратегии борьбы со старением на уровне вида
21. Каким образом избегает старения пресноводная гидра?
22. Что такое "феномен Хейфлика"?
23. Что такое хронологическое и "стационарное" старение клеток?
24. Почему была подставлена под сомнение роль теломер и теломеразы в старении?
25. Чем определяются требования к размеру когорт в экспериментально-геронтологических исследованиях?
26. Что такое сенолитики и как их используют?
27. Какие органы человека наиболее чувствительны к старению и почему?
28. Почему фраза "мой дед пил и курил, но прожил до 100 лет" не является подтверждением безвредности алкоголизма и курения?

Некоторые публикации авторов по теме курса лекций:

1. Khokhlov A.N. From Carrel to Hayflick and back, or what we got from the 100-year cytogerontological studies // Biophysics. 2010. Vol. 55. N 5. P. 859-864.
2. Khokhlov A.N., Wei L., Li Y., He J. Teaching cytogerontology in Russia and China // Adv. Gerontol. 2012. Vol. 25. N 3. P. 513–516.
3. Wei L., Li Y., He J., Khokhlov A.N. Teaching the cell biology of aging at the Harbin Institute of Technology and Moscow State University // Moscow Univ. Biol. Sci. Bull. 2012. Vol. 67. N 1. P. 13–16.
4. Khokhlov A.N. Impairment of regeneration in aging: appropriateness or stochastics? // Biogerontology. 2013. Vol. 14. N 6. P. 703-708.
5. Khokhlov A.N. Does aging need its own program, or is the program of development quite sufficient for it? Stationary cell cultures as a tool to search for anti-aging factors // Curr. Aging Sci. 2013. Vol. 6. N 1. P. 14-20.
6. Khokhlov A.N. What will happen to molecular and cellular biomarkers of aging in case its program is canceled (provided such a program does exist)? // Adv. Gerontol. 2014. Vol. 4. N 2. P. 150-154.
7. Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Morgunova G.V. Does aging have a purpose? // Moscow Univ. Biol. Sci. Bull. 2017. Vol. 72. N 4. P. 222-224.
8. Khokhlov A.N. Reflections of a pessimistic gerontologist or why we still do not live 1000 years? // Moscow Univ. Biol. Sci. Bull. 2017. Vol. 76. N 4. P. 223-227.
9. Morgunova G.V., Shilovsky G.A., Khokhlov A.N. Effect of caloric restriction on aging: Fixing the problems of nutrient sensing in postmitotic cells? // Biochemistry (Moscow). 2021. Vol. 86. N 10. P. 1352-1367.

Лучшие, на наш взгляд, книги по геронтологии и биологии старения (есть русскоязычные версии, но перевод часто не очень высокого качества):

**1. Alex Comfort (1964). "AGEING: THE BIOLOGY OF SENESCENCE". Holt, Rinehart and Winston, Inc. , New York - Chicago - San Francisco.**

**2. Bernard L. Strehler (1962). "TIME, CELLS AND AGING". Academic Press, New York - London.**

**3. Marion J. Lamb (1977). "BIOLOGY OF AGEING". Blackie, Glasgow and London.**

Нельзя также не упомянуть замечательную книгу "Введение в экспериментальную геронтологию" (Т.Л. Дубина и А.Н. Разумович; Минск: Наука и техника, 1975), которую мы бы рекомендовали всем интересующимся геронтологическими исследованиями

===============================

Дополнительный список книг по биологии старения (в некоторых случаях есть русские версии):

Arking, Robert; "Biology of Aging: Observations and Principles" (1991). Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ.

**Austad, Steven N.; "Why We Age: What Science Is Discovering About the Body's Journey Through Life" (1997). John Wiley & Sons, Inc., NY.**

Broderick, Damien; "The Last Mortal Generation: How Science Will Alter Our Lives in the 21st Century" (1999). New Holland, Sydney, Australia.

**Finch, Caleb E.; "Senescence, Longevity, and the Genome" (1990). The University of Chicago Press, Chicago and London.**

Fossel, Michael; "Reversing Human Aging" (1996). William Morrow and Company, New York.

Gosden, Roger; "Cheating Time" (1996). W. H. Freeman & Company, New York.

Halperin, James L; "The First Immortal" (1998). Del Rey, Random House, NY.

**Hayflick, Leonard; "How and Why We Age" (1994). Ballantine Books, NY.**

**Holliday, Robin; "Aging: The paradox of life: Why we age" (2007). Springer Science & Business Media.**

Kanungo, Madhu Sudan; "Genes and Aging" (1994). Cambridge University Press, Cambridge.

Immortality Institute (ed.); "The Scientific Conquest of Death: Essays on Infinite Lifespans" (2004). Libros En Red, Buenos Aires.

Medawar, Peter; "An Unsolved Problem of Biology" (1952). H. K. Lewis, London

Rose, Michael; "Evolutionary Biology of Aging" (1991). Oxford University Press, New York.

Weindruch, Richard, and Walford, Roy. "The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction" (1988). Charles C. Thomas, Springfield, IL.

Weismann, August; "Essays Upon Heredity and Kindred Biological Problems". Volumes 1 & 2 (1891 & 1892). Claredon Press, Oxford.

**A very useful Internet portal about aging (by João Pedro de Magalhães):**

<https://www.senescence.info>