

МНЕНИЕ

УДК 378:576.35:57.017.6

Основы биологии старения для небиологов МГУ

А.Н. Хохлов 

Сектор эволюционной цитогеронтологии, биологический факультет,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия,
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru

Кратко излагается история создания курса лекций «Основы биологии старения» на биологическом факультете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, а также в Центре инженерно-медицинских и биологических наук Харбинского политехнического университета. В процессе чтения этого курса у автора сложилось впечатление, что основные его положения могут быть интересными и для студентов небиологических специальностей, которые в последнее время довольно часто подключаются к работе по реализации геронтологических грантов. Во многом это определяется, по-видимому, значительно возросшим за последние годы финансированием такого рода исследований. В свою очередь, это является следствием того, 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 стало гораздо больше). Если раньше 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 все более распространенной. В то же время многие весьма смутно представляют себе, что такое старение, каковы его механизмы и как можно с ним бороться. В связи с этим в 2022 г. в МГУ был организован межфакультетский курс лекций по выбору для студентов любых подразделений университета, кроме самого биологического факультета. Он называется «Основы биологии старения, или все, что вы хотели знать о старении (но боялись спросить)». Материал лекций был специально адаптирован для студентов, не являющихся по основной специальности биологами. Основной акцент в курсе, состоящем из 12 лекций, сделан на фундаментальных определениях и методических/методологических подходах, используемых в геронтологии. В статье перечислены вопросы, вынесенные на зачет, и кратко анализируются его результаты.

Ключевые слова: старение, геронтология, курс лекций, преподавание, студенты небиологических специальностей, Московский университет

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-2-5

Впервые курс лекций «Основы биологии старения» был организован мной в 1999 г. для студентов кафедры эмбриологии биологического факультета Московского университета имени М.В. Ломоносова [1, 2]. Предполагалось, что тем, кто изучает онтогенез, имеет смысл разбираться и в его последних стадиях. В рамках курса рассматривались самые различные вопросы теоретической и экспериментальной геронтологии, в частности:

- 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-Мейкхэма. 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?

- 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 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»?

- 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).

- Половые клетки и старение. Проблема «бессмертия» зародышевой линии. «Эффект возраста матери». Стволовые клетки и старение. Почему дети рождаются молодыми от взрослых родителей?

- Классификация модельных объектов, используемых для исследования процессов старения и тестирования потенциальных геропротекторов и геропромоторов. Различные подходы к их выбору.

- Экспериментальное продление жизни. Геропротекторы (замедляющие старение факторы), подходы к их тестированию. Ограничение питания. Физическая активность. Секс и старение. Антиоксиданты. Латирогены. Комплексоны. Можно ли считать геропротекторами воду и антибиотики? Насколько полезно в геронтологическом плане ограничение питания?

- Геропротекторы («ускорители» старения). Переизбыток. Ионизирующая радиация. Различные загрязнители окружающей среды. Индуцированное радиацией преждевременное старение.

- Аутофагия, ее активаторы/ингибиторы и старение.

- 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 геропротекторов). Дискуссии о термине «клеточное старение» (cell senescence). Феномен DDR (DNA Damage Response). «Бессмертные» линии трансформированных и иммортализованных клеток.

- Сенолитики, сеностатики, сеноморфики. Зачем они нужны?

- «Сущностные» и «коррелятивные» модели в геронтологических исследованиях.

- Возможные последствия увеличения продолжительности жизни для человечества.

На основании этого курса в 2008 г. мной был создан курс лекций на английском языке для магистрантов Центра инженерно-медицинских и биологических наук Харбинского политехнического университета (Department of Life Science and Engineering of Harbin Institute of Technology) в Китае [3, 4]. Курс вызвал большой интерес китайских коллег и даже получил премию на конкурсе зарубежных лекций в этом университете. В 2009 г. я снова читал этот курс в Харбине, причем на этот раз все слушатели сдали лектору зачет, прошедший весьма успешно. С 2010 г. в силу определенных обстоятельств я не смог ездить в Китай, так что китайские коллеги продолжили читать его сами, ориентируясь на мои разработки.

В процессе чтения обоих курсов у меня сложилось четкое представление о том, что адекватное восприятие студентами и аспирантами результатов современных молекулярно-геронтологических исследований невозможно без понимания основных фундаментальных определений и понятий, используемых как в теоретической, так и в экспериментальной геронтологии. В дальнейшем на многочисленных геронтологических конференциях я неоднократно говорил, что, по-видимому, нельзя изучать тонкие механизмы старения и долголетия на клеточном и молекулярном уровне (а именно на этом сосредоточены в настоящее время усилия большинства геронтологов), не имея представления о том, что такое старение, биологический возраст, ожидаемая продолжительность жизни, клеточное старение, поперечные и лонгиту-

динальные исследования, а также о том, как нужно правильно снимать кривые выживания экспериментальных животных и формировать контрольную когорту.

Надо заметить, что в последние годы 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 тысячу лет назад, просто шансов дожить до возраста долгожителя стало гораздо больше). Если раньше 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 все более 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 (например, определение старения как совокупности возрастных изменений, приводящих к увеличению вероятности смерти), без которых становится просто невозможным получение корректных результатов [5–7]. В частности, это касается работ, посвященных различным препаратам, предположительно замедляющим старение (геропротекторам). Очень часто их испытания проводят на модельных животных с определенными патологиями либо находящихся в неблагоприятных условиях, так что авторы не могут с уверенностью сказать, что они воздействовали на процесс старения, а не просто лечили какую-то болезнь или стимулировали защитные системы организма [8]. 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 очень популярным ограничением питания, которое многие считают наилучшим средством борьбы со старением, тоже является весьма неоднозначной. Не исключено, что многие эксперименты, направленные на выявление возможного влияния ограничения питания на старение и продолжительность жизни, были поставлены не совсем корректно [8, 9]. Это же касается и интерпретации данных поперечных геронтологических исследований [10] или выбора корректных клеточных моделей для тестирования геропротекторов и геропромоторов [11–14].

В рамках межфакультетского курса лекций по выбору, который с 2022 г. я читаю вместе

с Г.В. Моргуновой для студентов любых других подразделений МГУ, кроме биологического факультета, рассматривается целый ряд вопросов, встающих перед современной геронтологией, финансирование которой, надо заметить, в последние годы резко возросло. По-видимому, именно последнее обстоятельство привлекло к геронтологическим исследованиям большое количество специалистов смежных специальностей, которым, на взгляд авторов курса, было бы весьма полезно ознакомиться с основами биологии старения, чтобы понять, почему мы до сих пор не живем 1000 лет. К сожалению, формируемые в настоящее время интернет-ресурсами и средствами массовой информации у рядового читателя-зрителя-слушателя представления о старении и подходах к его изучению, как правило, не вполне соответствуют истине. Например, можно найти в Интернете [страничку](#) с экспертным мнением, согласно которому «клетки условно «считают» года по количеству употребляемого человеком сахара». При этом эксперт упоминает некий белок «geage» (?), который, по его мнению, и учитывает количество сахара, «налипающего на белковые молекулы внутри тела». Про белок «geage» я ничего не смог обнаружить в Интернете. Могу только предположить, что речь идет о RAGE — рецепторе конечных продуктов гликирования [15, 16]. С его участием могут запускаться провоспалительные реакции и нейродегенеративные процессы, но про его роль в формировании биологического возраста информации мне найти не удалось. Вряд ли все это очевидно для всех пользователей Интернета, просматривающих данную страничку. Однако она очень популярна (как и сам эксперт, дающий огромное количество «геронтологических» интервью), и на нее легко найти очень много ссылок. Все это, на мой взгляд, делает весьма актуальным обучение специалистов самых разных профилей основам геронтологии и биологии старения.

Состоящий из 12 лекций [курс](#) называется «Основы биологии старения, или все, что вы хотели знать о старении (но боялись спросить)». Материал лекций был специально адаптирован для студентов, не являющихся по основной специальности биологами. Основной акцент сделан на фундаментальных определениях и методических/методологических подходах, используемых в геронтологии.

На зачете после окончания курса студентам были предложены, в числе прочих, следующие вопросы:

- 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 когорта 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?

На одном из недавних геронтологических форумов я показал эти вопросы коллегам и спросил,

кто из них готов сдать мне зачет. Они, оценив свои возможности, как и следовало ожидать, дружно отказались.

По результатам проведенного зачета был сделан вывод о том, что отсутствие биологического образования не является препятствием для успешного изучения геронтологии. Возможно, отсутствие «геронтологического», биологического или медицинского опыта — это только плюс для восприятия нашего курса лекций. У таких слушателей глаз не «замылен» догмами, которые оказывают огромное влияние на мышление тех, кто интересуется механизмами старения и подходами к воздействию на этот процесс. Многие студенты с небиологических факультетов (а среди них были журналисты, филологи, математики, физики, химики, экономисты и др.) дали исчерпывающие ответы на сформулированные выше вопросы. В то же время некоторые слушатели (даже с «околобиологических» факультетов) практически ничего не смогли толком сказать на зачете (один из них даже полагал, что наука о старении называется «герАнтология»). Так что, как говорится, было бы желание, а остальное приложится.

Мне кажется, что большую роль в отношении слушателей к данному курсу лекций сыграла полная добровольность его выбора. На сайте межфакультетских курсов МГУ выложено огромное количество предложений лекторов с самых разных факультетов, но большинство из тех, кто слушал наш курс, выбрали его вполне сознательно. Они задавали много вопросов, свидетельствующих об искреннем интересе к проблемам геронтологии. В то же время наш с Г.В. Моргуновой межфакультетский курс МГУ по наукометрии и оформлению научных статей [17] был организован совсем по-другому. Он предназначался для аспирантов любых факультетов МГУ, но был действительно добровольным только для слушателей с других факультетов. Аспиранты же биологического факультета фактически были обязаны его посещать. И это, увы, отразилось на результатах зачета. Хорошо сдали его в основном «чужие» слушатели, а многие из «своих» (хоть и не все) сильно «хромали» на зачете. Им явно эта тема была не очень интересна. Так что, по-видимому, Дейл Карнеги был прав, когда писал в своей знаменитой книге «Как завоевывать друзей и оказывать влияние на людей» [18], что именно интерес движет почти всеми поступками людей. В том числе и в плане изучения чего-либо.

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ, ч. 2 (фундаментальные научные исследования, № 121032300215-6), без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khokhlov A.N. Teaching biology of aging at Moscow State University. *Gerontology*. 2001;47(Suppl. 1):537.
2. Khokhlov A.N. ABC of gerontology training at Moscow State University. *Biogerontology*. 2002;3(Suppl. 1):61.
3. Khokhlov A.N., Wei L., Li Y., He J. Teaching cytogerontology in Russia and China. *Adv. Gerontol.* 2012;25(3):513–516.
4. 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;67(1):13–16.
5. Khokhlov A.N. From Carrel to Hayflick and back, or what we got from the 100-year cytogerontological studies. *Biophysics*. 2010;55(5):859–864.
6. 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;6(1):14–20.
7. Khokhlov A.N. Reflections of a pessimistic gerontologist or why we still do not live 1000 years? *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2021;76(4):223–227.
8. Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Morgunova G.V. On choosing control objects in experimental gerontological research. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2018;73(2):59–62.
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 (Mosc.)*. 2021;86(10):1352–1367.
10. Khokhlov A.N. On the cholesterol theory of aging–2022. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2022;77(4):292–296.
11. Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Karmushakov A.F., Shilovsky G.A., Nasonov M.M., Morgunova G.V. Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: choosing the correct model system. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2014;69(1):10–14.
12. Khokhlov A.N., Morgunova G.V. Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: pros and cons. *Anti-aging drugs: From basic research to clinical practice, RSC drug discovery*. Ed. A.M. Vaiserman. London; 2017:53–74.
13. Khokhlov A.N., Morgunova G.V., Klebanov A.A. Demographic approaches to the study of aging on cell cultures. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2019;74(4):262–267.
14. Morgunova G.V., Khokhlov A.N. Signs of similarities and differences in cellular models of aging: A scoping review. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2022;77(3):139–146.
15. Rojas A., Morales M.A., Araya P., González I. RAGE—The receptor of advanced glycation end products. *Encyclopedia of Life Sciences*. Chichester: John Wiley & Sons; 2017:1–7.
16. Gasparotto J., Girardi C.S., Somensi N., Ribeiro C.T., Moreira J.C., Michels M., Sonai B., Rocha M., Steckert A.V., Barichello T., Quevedo J. Receptor for advanced glycation end products mediates sepsis-triggered amyloid- β accumulation, Tau phosphorylation, and cognitive impairment. *J. Biol. Chem.* 2018;293(1):226–244.
17. Khokhlov A.N., Morgunova G.V. Is it worth teaching biology students the basics of scientometrics and the instructions for the design of scientific articles, and if so, why? *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2021;76(3):77–82.
18. Carnegie D. How to win friends and influence people. N.Y.: Simon & Schuster; 2009. 291 pp.

Поступила в редакцию 11.04.2023

После доработки 17.05.2023

Принята в печать 19.05.2023

OPINION ARTICLE

Basics of biology of aging for MSU non-biologists

A.N. Khokhlov 

*Evolutionary Cytogerontology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University,
1–12 Leninskie gory, Moscow, 119234, Russia*

**e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru*

The history of the creation of the course of lectures “Basics of the Biology of Aging” at the School of Biology of Lomonosov Moscow State University, as well as at the Department of Life Science and Engineering of Harbin Institute of Technology is briefly described. In the process of teaching this course, the author got the impression that its main provisions may also be of interest to students of non-biological specialties, who have recently been quite often involved in the work on the implementation of gerontological grants. This is largely determined, apparently, by the significantly increased funding for this kind of research in recent years. In turn, this is a consequence of the fact that the average life span of people in developed countries has increased dramatically over the past decades. However, the maximum life span has not changed much (it is now the same as it was thousands of years ago, it is just that the chances of living to the age of a centenarian have become much greater). If earlier people often died at an early age from various diseases not related to age (mainly infectious diseases), now, due to significant advances in medicine, most people live

to old age. As a result, death “from aging” is becoming more common. At the same time, many people have a very vague idea of what aging is, what are its mechanisms and how to fight it. In this regard, in 2022, an interschool elective course of lectures was organized at MSU for students of any departments of the university, except for the School of Biology itself. It is called “Basics of the biology of aging, or everything you wanted to know about aging (but were afraid to ask).” The material of the lectures was specially adapted for students who are not biologists by their main specialty. The main emphasis in the course, consisting of 12 lectures, is made on the fundamental definitions and methodical/methodological approaches used in gerontology. The article lists the questions submitted for the students’ test and briefly analyzes its results.

Keywords: *aging, gerontology, course of lectures, teaching, non-biology students, Moscow University*

Funding: This work was performed under the state assignment of Moscow State University, project number 121032300215-6.

Сведения об авторе

Хохлов Александр Николаевич — докт. биол. наук, зав. сектором эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90; e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7454-7023>