



## Антиоксиданты: полезные, вредные или нейтральные в плане влияния на старение и продолжительность жизни? Все зависит от обстоятельств\*

А.Н. Хохлов 

*Сектор эволюционной цитогеронтологии, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12  
e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru*

Обсуждается проблема эффективности антиоксидантов в плане их влияния на «нормальное» старение и возрастные болезни. Подчеркивается, что в течение многих лет антиоксиданты считались самыми перспективными геропротекторами, способными замедлять старение, лечить возрастные болезни и увеличивать как среднюю, так и максимальную продолжительность жизни животных и человека. Однако, как отмечается, в последние годы ситуация начала кардинально меняться. Рассматриваются методологические аспекты этой проблемы — в частности, подчеркивается сложность корректного подбора эффективных концентраций таких препаратов в экспериментально-геронтологических исследованиях как на многоклеточных организмах, так и на клеточных культурах. Анализируются данные литературы, свидетельствующие о том, что во многих случаях антиоксиданты, к сожалению, могут быть даже вредны для организма, вызывая «парадоксальный» окислительный стресс и подавляя некоторые важные физиологические функции.

**Ключевые слова:** старение, продолжительность жизни, свободные радикалы, питание, экспериментальная геронтология, синтетические и природные антиоксиданты, возрастные болезни, геропротекторы

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-4-4

Идея о том, что антиоксиданты могут быть эффективными геропротекторами (т.е. соединениями, замедляющими старение и увеличивающими продолжительность жизни), получила широкое распространение во второй половине XX века. Она основывалась на концепции о ведущей роли свободных радикалов — главным образом, активных форм кислорода — в процессе старения и возникновении возрастных болезней. Концепция изначально была сформулирована Д. Харманом [1] и Н.М. Эмануэлем [2], а затем подвергалась многочисленным модификациям при участии большого количества ученых-геронтологов. В частности, большую роль в этом процессе сыграл В.П. Скулачев [3], долгие годы занимавшийся изучением возможности использования в качестве геропротекторов митохондриально-ориентированных антиоксидантных соединений. В результате появилось огромное количество экс-

периментальных работ, обосновывающих точку зрения, согласно которой введение в организм препаратов, перехватывающих свободные радикалы, приводит к замедлению процесса старения и увеличению как средней, так и максимальной продолжительности жизни. Фактически на протяжении многих лет геронтологи использовали термины «геропротекторы» или «антивозрастные препараты» (geroprotectors / anti-aging drugs) как раз для обозначения самых разных антиоксидантов. Необходимо подчеркнуть, что в этих случаях речь шла о синтетических антиоксидантах (в противовес природным), концентрации которых, как тогда казалось, можно достаточно легко контролировать (см. ниже).

Надо отметить, что термин «геропротекторы» был введен в обращение учеными из Института химической физики АН СССР в последней четверти прошлого столетия специально для

\* Статья основана на лекции, прочитанной автором в рамках симпозиума «Генетика и системная биология старения» на 14-й Международной Мультиконференции «Биоинформатика регуляции и структуры геномов / системная биология» (Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology, BGRS/SB-2024), Новосибирск, Россия, 5-10 августа 2024 г.

синтетических антиоксидантов, разработанных в этой организации [4]. Мы довольно подробно исследовали один из них, эпигид (гидрохлорид 2-этил-6-метил-3-оксипиридина), в плане его возможного влияния на «стационарное старение» [5] культивируемых клеток разной природы [6, 7]. Оказалось, что эпигид по-разному действует на разные клетки. В частности, нам удалось замедлить «стационарное старение» нормальных эмбриональных диплоидных фибробластов только на поздних пассажах, что выразилось в увеличении высоты «плато» (насыщающей плотности, являющейся показателем биологического возраста клеток) на кривой их роста. Кроме того, мы не смогли с помощью эпигида достоверно изменить высоту «плато» на кривой роста трансформированных клеток китайского хомячка, обладающих неограниченным пролиферативным потенциалом и требующих, по-видимому, очень мощных геропротекторов для «омоложения» [8]. В результате мы уже тогда заключили, что, вероятно, невозможно с помощью антиоксидантов помочь «молодым» клеткам с высокими показателями жизнеспособности и пролиферативной активности стареть медленнее. Если, конечно, мы не вызываем у них специально окислительный стресс тем или иным способом (например, с помощью повышения содержания кислорода в воздушной смеси над культуральной средой), что довольно часто используется в современных экспериментально-геронтологических работах [9, 10]. В последующем мы провели много других экспериментов по исследованию потенциальных геропротекторо-антиоксидантов на клеточных культурах. Это были тот же эпигид, а также дибунол, митохондриально-направленный антиоксидант SkQ и др. К сожалению, ни в одном эксперименте нам не удалось получить данные, представляющие интерес в геронтологическом плане. Однако у коллег, работавших на «нестандартных» культурах, как уже отмечалось [9, 10], часто получались вполне обнадеживающие результаты. И конечно, многое зависело от той модели клеточного старения, которую исследователи использовали в своих экспериментах. А надо сказать, что эти модели принципиально различаются по концептуальным принципам и подходам [5, 11]. Нам, в частности, не очень нравятся модели, в которых авторы специально ухудшают клетки с помощью тех или иных факторов (окислительный стресс,  $H_2O_2$ , митомицин C, этанол, ионизирующая радиация, доксорубин и др.), вызывающих повреждения ДНК. Мы предпочитаем, чтобы такие повреждения возникали **вследствие** клеточного старения, а не являлись его **причиной** [12]. И если мы работаем на нормальных фибробластах человека, то очень желательно, чтобы они были получены от практически здоровых доноров, иначе артефакты неминуемы [13].

Многочисленные исследования геропротекторных свойств антиоксидантов в экспериментах на лабораторных животных, на первый взгляд, продемонстрировали их значительную эффективность в плане замедления старения и увеличения продолжительности жизни — как средней, так и максимальной. Однако, **во-первых**, оставалось неясным, насколько возможно использовать полученные результаты для людей — включая их применение для подавления развития возрастных болезней типа спорадической болезни Альцгеймера [14]. Казалось бы, признание многими исследователями ведущей роли свободных радикалов в этиологии и патогенезе этого заболевания должно было автоматически означать, что бороться с ним нужно с помощью антиоксидантов. И таких попыток было предпринято огромное количество. С одним «но». На сайте организации Alzheimer's Society в разделе «Антиоксиданты и деменция» написано, что хотя лабораторные испытания на животных перспективных в этом плане препаратов давали обнадеживающие результаты, на сегодняшний день, к сожалению, не существует надежных данных о возможности использования антиоксидантов для предотвращения или лечения болезни Альцгеймера у людей.

**И во-вторых**, очень много вопросов возникало по поводу корректного выбора контрольных объектов и формирования когорт в таких экспериментах [15]. Как правило, это были животные либо с определенными генетическими аномалиями, либо помещенные в явно неблагоприятные условия обитания [16]. В обоих случаях у них развивался значительный окислительный стресс. Очевидно, что положительное влияние антиоксидантов на их жизнеспособность было вполне ожидаемым. Во всех упомянутых лабораторных экспериментах по изучению болезни Альцгеймера ученые использовали животных с так называемой «модельной» болезнью, симптомы которой в первом приближении соответствовали симптомам «настоящего» заболевания. Действительно, в таких работах были получены очень интересные данные о роли окислительного стресса в развитии патологических процессов в головном мозге, но, на наш взгляд, они не никак не продвинули человечество в понимании того, как возникает болезнь Альцгеймера и каким образом ее можно было бы лечить. Видимо, этот вывод касается большей части работ, посвященных попыткам повлиять на это заболевание [14].

Кроме того, интерпретация полученных в упомянутых геронтологических исследованиях результатов во многом определялась также существующими значительными различиями в представлениях о том, что же это все-таки такое — старение [17]. Очень часто классическое определение старения как совокупности возрастных изменений организма, ведущих к увеличению вероятно-

сти смерти в отсутствие очевидной патологии, просто игнорировалось.

Мы не должны забывать о том, что свободные радикалы в организме часто совершенно необходимы для его нормального функционирования, так что нельзя сказать, что их устранение всегда обязательно полезно [18, 19]. И об этом свидетельствует очень большое количество соответствующих публикаций. В частности, целый специальный выпуск журнала «Oxidative Medicine and Cellular Longevity», озаглавленный «Harmful and Beneficial Role of ROS 2020» («Вредная и полезная роль активных форм кислорода 2020»), был посвящен этому вопросу [20].

Необходимо также подчеркнуть следующее обстоятельство: если передозировка природных антиоксидантов, попадающих в наш организм с пищей, практически невозможна, то в случае синтетических антиоксидантов [21] она становится реальной и происходит в очень многих случаях, так как очень непросто определить концентрацию этих препаратов в органах и тканях при поступлении их с питьем и пищей. Как ни парадоксально, на протяжении многих лет исследователи как раз утверждали, что действующие концентрации синтетических антиоксидантов очень легко контролировать. Однако фармакодинамику и фармакокинетику никто не отменял. Да и в клеточных культурах введенные препараты непрерывно взаимодействуют как с самими клетками, так и с компонентами культуральной среды, что приводит к постоянному изменению их реальной концентрации. Передозировка антиоксидантов, с одной стороны, может парадоксально вызывать окислительный стресс (так называемый «антиоксидантный парадокс» [22]), а с другой — подавлять соответствующие функции, для которых свободные радикалы необходимы [19]. В частности, было показано, что увеличенная продукция активных форм кислорода играет очень важную роль в остром  $\beta$ -адренергически-индуцированном инотропном ответе кардиомиоцитов. Этот стимуляторный эффект опосредован сАМР–РКА-зависимым и  $\text{Ca}^{2+}$ -независимым сигналингом [23]. Кроме того, известно, что свободные радикалы (как активные формы кислорода, так и реакционноспособные производные азота) необходимы для нормальной работы иммунной системы, обеспечивающей защиту организма от различных инфекций, а также для процессов созревания клеточных структур и для поддержания функционирования систем клеточного сигналинга [24]. В частности, известно, что фагоциты (нейтрофилы, макрофаги, моноциты) высвобождают свободные радикалы для уничтожения проникающих в организм патогенных микробов, что является важной составляющей наших систем защиты от заболеваний [25].

Необходимо упомянуть также весьма парадоксальную, на первый взгляд, точку зрения, согласно которой прооксиданты в некоторых случаях могут быть даже полезнее для организма, чем антиоксиданты [26].

Таким образом, складывается впечатление, что популярная идея, согласно которой антиоксиданты являются панацеей против «нормального» старения, на сегодняшний день не может считаться доказанной на 100%. Очевидно, что с помощью таких препаратов мы можем довольно эффективно бороться с окислительным стрессом, возникающим при многих патологических процессах, и таким образом увеличивать среднюю продолжительность жизни (а иногда, возможно, даже максимальную). Можно полагать, что в некоторых случаях это происходит из-за подавления «окислительно-стрессовых» проявлений возрастных болезней, что, в принципе, тоже неплохо, но, к сожалению, никак не приближает нас к пониманию механизмов функционирования «фонтана вечной молодости».

Собственно, обсуждаемая ситуация напоминает мне таковую с «плохим» и «хорошим» холестерином [27]. В течение многих лет считалось, что поступление в организм избыточного холестерина, а также повышенное его содержание в плазме крови вредны в 100% случаев. Однако оказалось, что все не так просто и зависит от метаболического статуса конкретного человека, так что во многих случаях ни первое, ни второе не оказывает никакого вредоносного действия на организм, а чрезвычайно распространенные во всем мире «антихолестериновые» препараты статины часто могут способствовать развитию проблем с сердечно-сосудистой системой, особенно у лиц пожилого возраста.

По всей видимости, если у кого-то нет особых проблем со здоровьем и ему дают антиоксиданты, они могут ему только навредить. Поэтому мне кажется нецелесообразной ставшая чрезвычайно распространенной постоянная реклама антиоксидантных добавок в пищу, косметике, напитках и т.п. Игнорирование весьма возможных побочных эффектов может, к сожалению, привести к достаточно неприятным последствиям.

**Краткое заключение:** Возможно, нам все-таки нужно взять на вооружение — по крайней мере, в некоторых случаях — слоган «Свободу радикалам!».

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harman D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954–2009. *Biogerontology*. 2009;10(6):773–781. doi 10.1007/s10522-009-9234-2
2. Emanuel N.M. Free radicals and the action of inhibitors of radical processes under pathological states and ageing in living organisms and in man. *Quart. Rev. Biophys.* 1976;9(2):283–308. doi 10.1017/S0033583500002420
3. Skulachev V.P. What is “phenoptosis” and how to fight it? *Biochemistry (Moscow)*. 2012;77(7):689–706. doi 10.1134/S0006297912070012
4. Khokhlov A.N., Morgunova G.V. Should we consider water and antibiotics to be geroprotectors? *Adv. Gerontol.* 2023;13(4):202–205. doi 10.1134/S2079057024600460
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;6(1):14–20. doi 10.2174/18746098112059990009
6. Хохлов А.Н., Ушаков В.Л., Капитанов А.Б., Наджарян Т.Л. Влияние геропротектора хлоргидрата 2-этил-6-метил-3-оксипиридина на пролиферацию клеток *Acholeplasma laidlawii*. *Докл. АН СССР*. 1984;274(4):930–933.
7. Хохлов А.Н., Головина М.Э., Чиркова Е.Ю., Наджарян Т.Л. Анализ некоторых кинетических закономерностей роста культивируемых клеток. III. Влияние плотности посева, геропротектора-антиоксиданта, стационарного старения. *Цитология*. 1987;29(3):353–357.
8. Хохлов А.Н. Пролиферация и старение. *Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР. Сер. Общие пробл. физ.-хим биологии, Т. 9*. ВИНТИ: Москва, 1988. 176 с.
9. von Zglinicki T., Saretzki G., Döcke W., Lotze C. Mild hyperoxia shortens telomeres and inhibits proliferation of fibroblasts: a model for senescence? *Exp. Cell Res.* 1995;220(1):186–193. doi 10.1006/excr.1995.1305
10. Saretzki G., Feng J., von Zglinicki T., Villeponteau B. Similar gene expression pattern in senescent and hyperoxic-treated fibroblasts. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 1998;53(6):B438–B442. doi 10.1093/gerona/53A.6.B438
11. 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. doi 10.3103/S0096392522030087
12. Khokhlov A.N. Evolution of the term cellular senescence and its impact on the current cytogerontological research. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2013;68(4):158–161. doi 10.3103/S0096392513040123
13. Cristofalo V.J., Allen R.G., Pignolo R.J., Martin B.G., Beck J.C. Relationship between donor age and the replicative lifespan of human cells in culture: a reevaluation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998;95(18):10614–10619. doi 10.1073/pnas.95.18.10614
14. Khokhlov A.N. Why freshwater hydra does not get Alzheimer’s disease. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2023;78(3):198–204. doi 10.3103/S0096392523700104
15. 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. doi 10.3103/S0096392518020049
16. Anisimov V.N., Egorov M.V., Krasilshchikova M.S. et al. Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on lifespan of rodents. *Aging (Albany N.Y.)*. 2011;3(11):1110–1119. doi 10.18632/aging.100404
17. Khokhlov A.N. Gerontology in the 21st century: From failures to advances. Hopefully. *Adv. Gerontol.* 2023;13(1):1–3. doi 10.1134/S2079057024600289
18. McCann S. Antioxidants: good, bad or indifferent. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(1):1–2. doi 10.1038/s41409-018-0397-9
19. Di Meo S., Venditti P. Evolution of the knowledge of free radicals and other oxidants. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:9829176. doi 10.1155/2020/9829176
20. Di Meo S., Venditti P., Victor V.M., Napolitano G. Harmful and beneficial role of ROS 2020. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022;2022:9873652. doi 10.1155/2022/9873652
21. Stokes P., Belay R.E., Ko E.Y. Synthetic antioxidants. In: *Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants*. Springer, 2020. pp. 543–551. doi 10.1007/978-3-030-32300-4\_44
22. Henkel R., Agarwal A. Harmful effects of antioxidant therapy. In: *Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants*. Springer, 2020. pp. 845–854. doi 10.1007/978-3-030-32300-4\_68
23. Andersson D.C., Fauconnier J., Yamada T., Lacampagne A., Zhang S.J., Katz A., Westerblad H. Mitochondrial production of reactive oxygen species contributes to the  $\beta$ -adrenergic stimulation of mouse cardiomyocytes. *J. Physiol.* 2011;589(7):1791–1801. doi: 10.1113/jphysiol.2010.202838
24. Pham-Huy L.A., He H., Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int. J. Biomed. Sci.* 2008;4(2):89–96.
25. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 2002;82(1):47–95. doi 10.1152/physrev.00018.2001
26. Carrocho M., Ferreira I.C. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem. Toxicol.* 2013;51:15–25. doi 10.1016/j.fct.2012.09.021
27. Khokhlov A.N. On the cholesterol theory of aging-2022. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2022;77(4):292–296. doi 10.3103/S0096392522040034

Поступила в редакцию 15.10.2024

После доработки 23.12.2024

Принята в печать 11.01.2025

## OPINION ARTICLE

## Antioxidants: good, bad, or ineffective in terms of aging and lifespan? It depends

A.N. Khokhlov 

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

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

The problem of antioxidant efficiency in terms of their impact on “normal” aging and age-related diseases is discussed. It is emphasized that for many years antioxidants were considered the most promising geroprotectors (anti-aging drugs) capable of slowing down aging, treating age-related diseases and increasing both the average and maximum lifespan of animals and humans. However, as noted, in recent years the situation has begun to change dramatically. The methodological aspects of this problem are considered – in particular, the complexity of the correct selection of effective concentrations of such drugs in experimental gerontological studies on both multicellular organisms and cell cultures is emphasized. The literature data is analyzed, indicating that, in many cases, antioxidants, unfortunately, can even be harmful to the body, causing “paradoxical” oxidative stress and suppressing some important physiological functions.

**Keywords:** *aging, lifespan, free radicals, nutrition, experimental gerontology, synthetic and natural antioxidants, age-related diseases, geroprotectors*

**Funding:** The study was conducted under the state assignment of Lomonosov Moscow State University.

### 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>