

ЛЕКАРСТВО ОТ СМЕРТИ. Часть IV

ВИТАУКТ

Борис Ихлов

Продление жизни человека связано, помимо устранения возможности катастроф, в первую очередь, с введением новых медицинских препаратов, начиная антибиотиками, во-вторых, гигиеной, в-третьих, системой питания. Основным фактором является четвертый, социальный: войны, пандемии, содержание труда, производственные отношения. Но есть и чисто биологические факторы: эволюция вида и витаукт (Флорикс, 1985).

Витаукт - адаптационно-регуляторный процесс (*vita* – жизнь, *auctum* – продлевать, удлинять). Этот процесс – реальный, вне представлений гилозизма, витализма или фрейдистских схем с либидо. Генотипические проявления витаукта зависят от функционирования генома, пример - саморепарация ДНК. Фенотипические механизмы витаукта реализуются в ходе жизнедеятельности организмов. Они представлены на молекулярном, клеточном, тканевом, популяционном, социальном уровнях. Витаукт противодействует угасанию анаболизма и метаболизма (обмена веществ) и изменению отдельных функций органов, содействуют их сохранению или противостоят их резкому изменению. По силу витаукта биологическая форма движения материи постоянно увеличивает продолжительность существования индивидуального организма. Так, продолжительность жизни человека увеличилась с 15 лет с момента возникновения *Homo sapiens* до 80 лет.

У всех организмов есть предел приспособляемости. Хотя этот предел весьма высок. Если клетки простейших травить, скажем, мышьяком, они приспособляются – встраивают мышьяк в свою ДНК. Есть бактерии, которые дышат мышьяком. При зарождении жизни на Земле бактерии дышали метаном. Сине-зеленые водоросли могут жить даже в ядерном реакторе, прочие организмы на такое неспособны. Другие бактерии-экстремофилы способны жить и в космосе. Бактерии или археи-термофилы живут при температурах более 45 градусов по Цельсию. Для гипертермофилов благоприятные температуры выше 80 градусов, споры гипертермофилов переносят температуру 100 градусов в течение 10-60 часов, максимальная температура – 120 градусов. При неблагоприятных условиях некоторые виды рыб меняют пол, т.е. изменяют собственную генетику. Приспособляемость – такая сила, что нет гарантий признать в обитателях других планет не то, что разумных – вообще живых существ.

Афарская (Данакильская) котловина, или Африканский треугольник, на Африканском Роге на территории Джибути, Сомали, Эритреи и Афарского региона Эфиопии. До последнего ученые были уверены, что никакой жизни в Афарской котловине не может быть, поскольку это пустыня с вулканами и кислотными водоемами, уровень pH = 0. Впадина изучалась с 2013 года. В ядовитом озере кислоты были обнаружены ДНК бактерии-экстремофила. То есть, жизнь может быть и на Марсе, и на спутнике Европа, где условия намного лучше, нежели в Африканском треугольнике.

Древесная вета - огромное насекомое похожее на кузнечика и таракана одновременно, обитает в Новой Зеландии. Способна выжить в намного более холодных краях - из-за свойств крови(гемолимфы), в которой присутствует особый белок, препятствующий остановке функционирования крови. Кровь будет поддерживать жизнь в организме, а сердце и мозг при этом будет отключен, таким образом насекомое превратится в зомби. Но при попадании в зону более высоких температур вета оттаивает, и органы снова начинают свою работу.

Рыба ланг, благодаря удивительным легким существо способно переживать длительные периоды сильной засухи, которые могут длиться до одного года. Рыба может зарыться в сухую грязь и впасть в спячку на неблагоприятный период засухи, например на лето, и пережить его без поступления в организм питательных веществ. Случайно был проведен удивительный эксперимент, продемонстрировавший поразительную жизнеспособность рыбы ланг. Однажды во время транспортировки, емкость с грязью в которой находилась рыба, была потеряна. Она нашлась лишь полгода спустя, причем грязь превратилась к тому времени в сухую монолитную глыбу. После того как грязь немного разбавили водой, стало понятно, что рыба жива и продолжает дышать спустя полгода.

Рыба фундулюс может перестраивать некоторые части тела, чтобы адаптироваться к новым условиям. Живет в условиях радиации и в любой химически активной среде.

Осы-бракониды могут выдержать облучение до 1800 Гр. Для человека смертельны 3-15 Гр.

Тихоходки (водяные медведи), длина порядка 1 мм, распространены повсеместно, от Гималаев (до 6000 м) до морских глубин (ниже 4000 м), 20 месяцев живет в жидком кислороде при -193 град. Выживают в открытом космосе. В ДНК двух видов тихоходок имеются два гена, отвечающих за их восстановление после чрезмерного иссушения (результаты исследования [опубликованы](#) в PLOS Biology). Сухая среда активизирует работу генов, вырабатывающих белки, которые восполняют в клетках недостаток воды. Как только среда снова становится влажной, клетки вновь заполняются водой, а белки растворяются. Расшифровка кода ДНК тихоходок помогает понять, к кому ни ближе: к насекомым, паукам и их родственникам или к круглым червями. Их внешность с восемью колючими ножками и когтями больше напоминает насекомых, чем червей, но генетический анализ свидетельствует об обратном. Гомеозисные гены отвечают за развитие головы и хвоста в эмбрионе, а также за расположение конечностей. У большинства животных десять гомеозисных генов, но у тихоходок их только пять, и у большинства круглых червей отсутствуют те же пять. Однако в геноме – 125 млн пар нуклеотидов, чего нет у червей и есть у членистоногих.

Смертельная доза для человека средней полноты – 500 рентген, при дозе 570 000 рентген на штуку выживает 50% тихоходок. Т.е. ДНК рвется, потом ее сшивают специальные белки, она восстанавливается без изменений. Если бы такие белки были у человека, мы бы жили под 1000 лет. Гены, ответственные за реакцию на стресс, взяты тихоходками у бактерий-экстремофилов, всего заимствовано порядка 17% участков ДНК. Поскольку тихоходками питаются и клещи, можно прогнозировать, что скоро и клещи приобретут такие же исключительные резистентные свойства.

Но тихоходки хотя и живучи, но не бессмертны. К бессмертным можно отнести простейших: одноклеточных или колониальных эукариот (клеток, обладающих ядром), инфузорий, амёб, фораминифер, пироплазмиды, водоросли и т.д., а также безъядерных прокариот: бактерий, архей, а также вирусов. В благоприятной среде они размножаются делением и не погибают.

В почвах Северо-Восточной Сибири ученые находят живые бактерии, возраст которых оценивается в несколько тысяч лет.

В организме человека тоже существуют бессмертные клетки, целых два типа: стволовые клетки и первичные половые клетки.

Очевидно, что природа, образуя многоклеточные организмы, поставила предел жизни клетки. Но бессмертной является и гидра пресноводная (класс водные беспозвоночные), сложный организм, клонирует сама себя за счет стволовых клеток. Специальные камеры организма гидры способны легко отмирать, а после заменяются новыми камерами. Таким образом, упрощается и совершенствуется процесс вывода токсинов, а также восстановления дефектов.

Сосна остистая межгорная живет до 4900 лет.

Бессмертны антарктическая губка *Scolymastra joubini*, коралловые полипы, океанический венус. Бессмертной оказалась и обычная традесканция, при наличии солнечной энергии ей не требуется притока кислорода и даже избавления от шлаков: в замкнутом стеклянном шаре она много лет циклически воспроизводит самоё себя. <http://maxpark.com/community/88/content/5803864>

Бессмертные еще более сложные существа – медузы *Turritopsis nutricula*, их диаметр составляет 4-5 мм, этот вид медуз самоомолаживается. Большинство медуз умирает после размножения. Этот же вид бесконечное количество раз из взрослого состояния возвращается в детское.

Впервые обнаружили *Turritopsis nutricula* в тропических морях, однако не исключено, что эти организмы обитают и в других местах нашей планеты.

Вид под названием *Turritopsis nutricula* из класса гидрозоев известен как бессмертная медуза. По достижению половой зрелости медуза возвращается на начальную стадию полипа, после чего начинает заново созревать. Процесс этот может продолжаться бесконечное количество раз. Таким образом, существо стареет до определенного этапа, а потом опять становится моложе, а затем все повторяется заново. В неблагоприятных условиях медузы опять же обращаются в полипы, т.е запускают вспять механизм дифференциации клеток.

Алеутский морской окунь (*Sebastes aleutianus*) — морская рыба семейства скорпеновых (Scorpaenidae). контрольный экземпляр живет 200 лет и умирать не собирается.

Коралловый лосось, гигантский групер (семейство окуневых), североатлантический омар. Расписная черепаха, или украшенная черепаха — единственный представитель рода *Chrysemys* из семейства американских пресноводных черепах. Черепаха Блэндинга, земноводная черепаха из семейства *Emydidae*, коробчатая каролинская черепаха, красный морской ёж, морской двустворчатый моллюск *Arctica islandica* (максимальный возраст более чем 500 лет), пресноводная жемчужница (двустворчатый моллюск *Margaritifera*).

Например, морской окунь погибает не от старости, а от отсутствия еды, которую отбирают у него молодые конкуренты. Бессмертный головоногий моллюск тоже погибает не от старости, а от избытка веса, когда его нога уже не в состоянии его удерживать на камне, его уносит поток воды.

Максимальная продолжительность жизни человека, которую удалось зарегистрировать – 122 года.

Причины старения

Длительное время считалось, что при делении получается точная копия исходной – родительской клетки. Однако клетки человека могут делиться не бесконечное количество раз, каждый вид клеток имеет разное, но конечное количество делений, ввиду того, что каждый раз при делении от родительской ДНК с помощью теломеразы отрезается небольшой фрагмент – теломер. Теломер расположен на концах хромосом, он как бы запечатывает и стабилизирует цепочку. Поэтому при каждом делении ДНК «укорачивается» на длину теломера, таким образом ДНК, попавшая в обе дочерние клетки становится «укороченной». ДНК и обе дочерние клетки становятся «дефектными» по сравнению с родительским источником. Теряется информация о части функций родительской клетки. Следующее деление двух получившихся дочерних клеток и образование уже 4-х, происходит опять с укорочением теломера ДНК. Данный феномен носит название концевой недорепликации и является одним из факторов биологического старения. Но теломераза при помощи собственной РНК-матрицы не только обрезает, но и достраивает теломерные повторы и удлиняет теломеры.

Предположение, что гибель клеток связана с укорочением теломер – концевых участков хромосом, защищающих ее, было сделано в 70-е годы Алексеем Оловниковым. При каждом делении теломеры становятся короче, и, в конце концов, клетка погибает. Происходит так называемый апоптоз в одной отдельно взятой клетке. Чем больше клеток покончит с собой, тем их меньше останется в органе, а значит, он будет хуже работать. Так происходит старение.

Гипотеза Оловникова о принципе маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов оставалась умозрительной, пока в 1985 г. Грейдер и Блэкборн не обнаружили теломеразу. Выяснилось, что концы линейных хромосом *Tetrahymena* образованы короткой, tandemно повторяющейся последовательностью ДНК, которую синтезирует специальная полимеразы (теломеразы), имеющая постоянно ассоциированную с ней РНК-матрицу [Greider C.W., Blackburn E., 1985]. Теломеразы являются рибонуклеиновыми ферментами. РНК-компонент теломераз содержит короткий район (матрицу), комплементарный одному повтору (часто матрица бывает длиннее, чем один повтор) G-богатой цепи теломерной ДНК [Blasco M.A. et al., 1995]. Теломеразы обнаружены в большинстве исследованных видов эукариот, имеющих линейные хромосомы.

Оказалось, что теломеры подавляющего большинства эукариотических хромосом образованы монотонно повторяющимися короткими последовательностями ДНК, которые синтезируются при участии теломераз. Механизм действия теломераз - это повторное копирование матрицы, включающее этап элонгации, когда дезоксирибонуклеотиды последовательно добавляются к 3'-концу G-богатой цепи теломеры, и этап транслокации фермента на конец новообразованной цепи [Harley C.V. et al., 1994]. В результате действия теломеразы образуется достаточно длинный 3'-конец, по которому затем достраивается комплементарная цепь. В итоге теломера становится длиннее.

Обычные (дифференцированные) соматические клетки взрослых организмов лишены теломеразной активности [Harley C.V., 1991, Harley C.V. et al., 1990], теломераза в них заблокирована. Их теломеры укорачиваются как в процессе онтогенеза, так и при культивировании клеток *in vitro* [Harley C.V. et al., 1990, Allsopp R.C. et al., 1995]. Причина укорачивания теломер - концевая недорепликация, возникающая из-за невозможности образования крайнего РНК-прайма при репликации 3'-конца ДНК

[Оловников А.М., 1972]. В иммортальных, в половых, стволовых и некоторых других типах клеток, которым необходимо постоянно делиться для функционирования определенных тканей (напр., эпителия кишечника) теломераза экспрессируется [Wright W.E. et al., 1996], и не происходит укорачивания теломер. Стволовые и половые клетки не меняются со временем. Клетки 85% раковых опухолей обладают теломеразной активностью, поэтому считается, что активация теломеразы является одним из событий на пути клетки к злокачественному перерождению.

Еще раньше, в 1965 г., в результате исследований Леонарда Хейфлика выяснилось, что есть предельное число делений соматических (т.н. лимит Хейфлика) — ограничение количества делений соматических клеток. Хейфлик наблюдал в микроскоп, как клетки человека, делящиеся в клеточной культуре умирают приблизительно после 50 делений и проявляют признаки старения при приближении к этой границе. Эта граница была найдена в культурах всех полностью дифференцированных клеток, как человека так и других многоклеточных организмов. Максимальное число делений различно в зависимости от типа клеток и еще сильнее различается в зависимости от организма. Для большинства человеческих клеток предел Хейфлика составляет 52 деления.

В человеческом организме есть три группы клеток в разных тканях и органах: 1) не делящиеся, нейроны (хотя в последнее время обнаружено их деление), меланоциты и до., 2) редко делящиеся клетки, напр., клетки печени – гепатоциты, 3) часто делящиеся клетки, малодифференцированные клетки эпидермиса. Когда клетки ткани приближаются к пределу Хейфлика, старение может быть замедлено деактивацией генов, которые кодируют белки, подавляющие образование опухолей. Это, в частности, белок p53, и белок ретинобластомы (pRb). Измененные таким образом клетки рано или поздно достигают состояния, называемого «кризисом», когда большая часть клеточной культуры умирает. Иногда, однако, клетка не перестает делиться при достижении кризиса. Обычно в это время теломеры полностью разрушены и состояние хромосомы ухудшается с каждым делением. Оголенные концы хромосом распознаются как разрывы обеих цепей ДНК.

Повреждения такого рода обычно устраняются путем соединения разорванных концов. Однако в данном случае соединенными могут оказаться концы разных хромосом, так как они более не защищены теломерами. Это временно позволяет решить проблему отсутствия теломер, однако во время анафазы клеточного деления сцепленные хромосомы разрываются на части случайным образом, что приводит к большому количеству мутаций и хромосомных аномалий. По мере продолжения этого процесса геном клетки повреждается все больше.

Наконец, наступает момент, когда либо объем поврежденного генетического материала становится достаточным для гибели клетки (путем запрограммированной клеточной смерти, апоптоза) либо происходит дополнительная мутация, активирующая фермент теломеразу. После активации теломеразы некоторые виды мутировавших клеток приобретают способность делиться неограниченное число раз.

Как уже отмечено, во многих раковых клетках активность генов теломеразы позволяет делиться практически бесконечно. Кроме того, теломераза активирует гликолиз, что позволяет раковым клеткам использовать сахара для поддержания заданной скорости роста и деления. Что очень важно для нашего метода, эти скорости огромны и сравнимы со скоростями роста клеток в зародыше.

В клетках животных митоз, как правило, длится 30—60 минут. Но для сравнения скоростей роста ткани нам понадобится индекс пролиферации, который является показателем того, насколько быстро растёт опухоль. Это частота делений. Он может быть представлен в процентах, показывающих, какая часть клеток активно участвует в процессе деления.

Открытие теломеразы и механизма укорачивания ДНК проясняет причины, почему в процессе жизни человека клетки начинают работать хуже и хуже, почему они уже не справляются с негативными влияниями окружающей среды, почему хуже происходит обмен веществ, очищение клетки от шлаков, в результате чего клетка гибнет.

В 1985 г. сотрудник ГАИШ Максим Солохин из данных исследований колоний глистов вывел алгебраическое уравнение, следствием которого было ограничение числа делений клетки до 50-ти. Применение методов математической физики к проблеме апоптоза привело к формулировке системы интегро-дифференциальных уравнений, исследование которых может позволить определить, каким способом «правильно» активировать теломеразу в обычных клетках, чтобы это не привело к возникновению злокачественных опухолей или хаотичному разрастанию тканей.

Напр., группа канадских биологов нейтрализовала два гена, отвечающие за апоптоз у червей, в организме которых всего тысяча клеток. Эти черви стали жить в шесть раз дольше. Строение человека гораздо сложнее, апоптоз, который изначально, в ходе эволюции, сложился как система противовирусной защиты, выполняет необходимую организму функцию, удаляет поврежденные клетки и клетки с нарушенной функцией, поэтому если просто отключить апоптоз, это сократит жизнь человека.

Структура теломеразы. Стратегии

Наиболее изучены теломеразы простейших, дрожжей и млекопитающих. Структуры синтезируемых теломеразными повторами сильно различаются среди простейших, у всех позвоночных теломеразы синтезируют одинаковую последовательность - (TTAGGG) $_n$ [Meune J. et al., 1989]. При этом существуют значительные межвидовые различия в структуре теломеразы даже среди млекопитающих [Blasco M.A. et al., 1995]. Теломерные повторы у мышей значительно варьируют по длине и у некоторых линий достигают 150 т.п.н. [Kipling D., Cooke H.J., 1990, Starling J.A. et al., 1990]. Утверждают, что теломераза отсутствует в клетках дрозофилы.

Учитывая структуру теломерного повтора (TTAGGG) не содержащего цитидин, ясно, что аналоги цитидина, обладающие свойствами ингибиторов обратных транскриптаз, такие как 2',3'-дидезоксицитидин не должны влиять на функции теломеразы.

В ходе исследования этого фермента, состоящего из РНК-компонента и белкового компонента, выяснилось, что РНК-компонент экспрессируется на постоянном уровне практически во всех клетках, и для индуцирования теломеразной активности необходима экспрессия белкового компонента, названного поэтому каталитическим компонентом теломеразы. Искусственно индуцированная экспрессия гена каталитического компонента теломеразы (путем введения гена при помощи методов генной инженерии) делает клеточную культуру иммортальной (бессмертной), то есть способной делиться неограниченно долго, отменяя тем самым для культуры предел Хейфлика.

Строение человеческой теломеразы было выяснено Скоттом Коэном и его исследовательской группой в австралийском Исследовательском институте детской медицины. Теломераза состоит из теломеразной обратной транскриптазы (TERT), теломеразной РНК (hTR или TERC), и дискерина (по две молекулы каждого из этих веществ). Две субъединицы фермента кодируются двумя различными генами. Кодирующий регион для TERT имеет длину 3396 пар, TERT таким образом содержит 1131 аминокислоту. Этот белок сворачивается и захватывает TERC (имеющую длину 451 нуклеотид), которая не транслируется, оставаясь РНК. TERT имеет форму рукавицы, что позволяет ему закрепляться на хромосоме и добавлять в нее одноцепочечные теломерные участки.

TERT — это обратная транскриптаза, то есть фермент, создающий одноцепочечную ДНК на основе шаблонной одноцепочечной РНК. Такие ферменты (а именно — образцы, полученные из вирусов) используются исследователями в лабораторном процессе полимеразной цепной реакции обратной транскрипции (RT-PCR), при помощи которого создаются копии ДНК на основе заданного РНК-шаблона. TERT же удерживает свой собственный шаблон — TERC.

Скордалакес с коллегами первый выявил полный набор и структуру критически важных белков в молекуле теломеразы. Используя TERC, TERT добавляет повторяющуюся последовательность из шести нуклеотидов 5'-TTAGGG к 3'-нити хромосом. Указанная последовательность используется у позвоночных; у других классов организмов последовательности отличаются. Эти повторяющиеся последовательности TTAGGG вместе со своими парными белками, и называются теломерами.

Шаблонный участок TERC содержит последовательность 3'-AAUЦЦЦ-5'. Теломераза связывает первые несколько нуклеотидов шаблона с последней теломерной последовательностью на хромосоме, добавляет новый повторяющийся участок (5'-TTAGGG-3'), отделяется, связывает новый 3'-конец теломеры с шаблоном и повторяет весь процесс заново.

Сокращение теломер считается причиной возникновения многих признаков раннего старения. Это, например, прогерия, атаксия-телангиэктазия (синдром Луи-Бар), синдром Блума, анемия Фанкони, синдром Наймегена и другие телангиэктазивные нарушения. Гены, мутация которых приводит к этим заболеваниям, задействованы в восстановлении ДНК. Их участие в управлении длиной теломер активно

исследуется. Поскольку на настоящий момент неизвестно, насколько разрушение теломер влияет на процесс старения, основные исследования направлены на процессы сохранения целостности ДНК и в особенности ее теломерных участков. Есть предположения, что лечение теломеразой может использоваться не только для борьбы с раком, но даже для борьбы со старением человеческого организма и таким образом для увеличения продолжительности жизни.

Для восстановления клеток кожи выпускаются лекарства на основе теломераз. Активной теломеразы в данных препаратах нет и быть не может, поскольку содержащаяся в составе теломеразы РНК очень быстро разрезается рибонуклеазой А, которая очень распространена в природе. Кроме того, сам фермент нестабилен. Активную теломеразу в лабораториях выделяют в стерильных условиях и хранят в замороженном виде.

Наоборот, при лечении рака в течение прошлых десятилетий наблюдалось появление новых анти-теломеразных стратегий, работающих с большим или меньшим успехом. Камнем преткновения на этом пути оказался факт наличия активной теломеразы в половых и стволовых клетках. Однако следует отметить, что теломеры в опухолевых клетках существенно короче, чем в половых и стволовых. Укорочение теломер вызывает гибель опухолевых клеток при подавлении активности теломеразы намного раньше, чем нормальных стволовых клеток организма. Это позволяет думать, что существует «терапевтическое окно» для безопасного использования теломеразных ингибиторов, так как открывается возможность создания селективных универсальных противоопухолевых лекарственных средств. Раковые образования человека могут быть значительно более чувствительными, чем нормальные клетки, к поражающему действию ингибиторов теломеразы и их теломеры сокращаются до критической длины быстрее. Короткие теломеры вызывают клеточное старение. Такое направленное индуцирование клеточного старения в опухолевых клетках стало привлекательной терапевтической стратегией в лечении онкологических больных, при котором не только блокируется активное распространение опухолевых клеток, но наступает их гибель.

Основным критерием эффективности работы теломеразы является количество теломерных повторов на концах теломер. Сокращение длины теломер является признаком многих заболеваний и может быть, как следствием первичной дисфункции теломеразы, (например, обусловленным мутациями в основных компонентах теломеразы – hTERT, hTR или нарушением теломер-организующих систем), так и результатом преждевременной потери теломер, индуцированной другими факторами.

ТА-65L, теломеразный активатор выделенный из китайского растения *Astragalus*, был протестирован в пилотных клинических испытаниях и проявил способность усиливать иммунитет и сексуальную функцию, а так же улучшать состояние кожи.

Вещества, непосредственно действующие на теломеры или теломеразу пока редки, но существуют несколько агентов, которые противодействуют старению и усиливают теломеразную активность косвенно. Эндотелиальные клетки, так же как и сосудистые клетки гладких мышц, имеют низкую теломеразную активность. Было продемонстрировано, что введение hTERT в человеческие эндотелиальные клетки увеличивает продолжительность их жизни.

При лечении опухолей предпринимаются также попытки использовать гормоны клеток, в которых экспрессирована теломераза. Так, стероидный гормон тестостерон синтезируется в мужских половых железах (яичках), но влияет при этом на различные типы клеток в разных органах. Женский половой гормон эстроген производится в основном в яичниках, но функционирует, однако, во многих клетках различных органов. Однако эффективность такой стратегии невелика.

Сокращение теломера – не главная причина

Казалось бы, из всего сказанного следует, что ответственными за старение или возникновение опухолей являются именно теломер и теломераза. Каждый раз после копирования хромосомы число теломер на концах уменьшается - из-за того, что крайние участки ДНК, за которые «хватается» полимеразы, не копируются. После снятия множества копий, хромосома становится настолько короткой, что под угрозой оказываются важные гены.

В целом теломерные концы хромосом уменьшаются на 31 «букву» в год, но в тканях с высокой скоростью обновления клеток концы хромосом «сгорают» значительно быстрее, поэтому к определенному возрасту материнская клетка уже не может воспроизводить полноценные дочерние клетки. К восьмидесяти годам жизни человека, на концах хромосом остается в среднем $\frac{5}{8}$ от числа теломеров, которые были при его рождении, то есть немногим больше 60%.

Это, тем не менее, не объясняет - почему стареет и само тело, ведь если в клетках еще есть столько теломер, то это значит, что она еще долго может прекрасно делиться.

Простой расчет показывает, что теломеры полностью израсходуются только к двумстам годам. Если же исходить из предела Хейфлика, то, как показывает расчет, человек может жить до 900 лет. Предел Хейфлика не связан прямо с укорачиванием теломера. Таким образом, одним только изнашиванием теломер старение никак не может объясняться. На самом деле люди умирают не от старости, и не от изнашивания клеток, а от болезней – инфаркты, рак, разрушение кровеносных сосудов. Причиной таких болезней являются негативные эмоции – на протяжении всей жизни человек травит свое тело этими сильнейшими токсинами, которые убивают клетки, не давая им умереть своей смертью, оказывают общеотравляющее воздействие на организм.

Существует гипотеза, что появление раковой опухоли является возвратом к самой древней форме существования животных. Около 600 млн лет назад и сотни миллионов лет до этого они жили в виде колоний клеток по берегам первобытного океана, беспрепятственно размножались, расселялись и были, по сути, бессмертными. Когда появились первые многоклеточные животные, их клетки уже имели «подправленную» наследственность. Они стали выполнять определенную роль в организме, и своевременно отмирать, чтобы не нанести вред всему организму своим неограниченным размножением. Такие сложные клеточные сообщества — организмы — впоследствии заселили всю планету, и первобытные клеточные колонии остались в прошлом. От бесконечно делящихся остались лишь одноклеточные типа амебы или инфузории туфельки. Но время от времени отдельные клетки организма человека внезапно возвращаются к древнему первобытному состоянию и становятся раковыми, то есть, бесконтрольно делятся и расселяются по организму, образуя колонии — опухоли.

Авторы гипотезы о раке как о первобытном живом существе — астробиолог Чарльз Линевивер (Канберра) и Пауль Девис (Темп, штат Аризона). По их мнению, раковая опухоль не просто группа клеток, каждая из которых живет сама по себе. Все раковые клетки происходят из одной клетки – прародительницы, однако внутри опухоли существует своя организация, чужеродная для всего организма. Раковые клетки выстраивают свои кровеносные сосуды для снабжения питательными веществами и кислородом, выделяют ферменты, растворяющие перегородки соединительной ткани. Некоторые из клеток округляются и превращаются в бродячие клетки – расселительницы.

Если гипотеза подтвердится, это будет означать, что в наследственности клеток организма есть древние «программы» поддерживать независимое существование группы клеток в организме человека и успешно бороться с его защитными силами. Эти программы реализуются, когда возникает раковая опухоль. Таких программ, «стратегий выживания», не может быть много. Следовательно, если гипотеза верна и в этом направлении будет двигаться медицина, можно будет изучить эти стратегии и поставить их под контроль.

Однако уже сейчас можно выдвинуть следующую гипотезу, являющуюся продолжением первой: существуют механизмы запуска некой программы, реализация которой и дает на выходе злокачественную опухоль. Каковы могут быть эти механизмы?

Например, особого (тотального) типа стрессы.

«Тот факт, что первичная структура ДНК на самом деле меняется, общепризнан в научном сообществе, но неизвестен большинству людей» (Хартман, 1975; Винтерсбергер, 1991). Исследования, собранные Гленном Рейном, говорят о том, что «мы не обязательно скованы генетической матрицей, полученной от родителей... Показано также, что наше воображение и наше намерение являются критически важными компонентами состояния сознания, способного вызывать биологические эффекты».

Речь идет об очевидных вещах: например, условные рефлексy, выработанные в ходе дрессировки, закрепляются генетически. У собак наследуются не только статические, но и динамические стереотипы. Есть предположение, что ДНК нейронов головного мозга могут быть связаны между собой резонансным образом и могут воздействовать на различные ткани в т.ч. помимо пирамидного пути (клеток Беца), воздействуя непосредственно на ДНК клеток тканей (Абанькин В. П., 1979).

Следовательно, стресс приводит либо к позитивным, либо к негативным генетическим изменениям. Однако не нужно определять сами механизмы. Лишь обозначим их совокупность как неизвестный абстрактный оператор, который, воздействуя на «матрицу» человеческого организма, дает в качестве собственного значения такое нарушение анаболизма и катаболизма, которое ведет к возникновению злокачественной опухоли.

Задача – не устранение стрессов, не лишение человеческого организма его социального смысла, а устранение следствий – нарушений метаболизма. Эти же нарушения, как указано выше, являются также основными причинами старения. Разные темы, таким образом, оказываются связанными воедино.

Метод. Опосредованный витаукт

Вещества, могущие достоверно замедлить старение человеческого организма, как стохастический процесс, пока отсутствуют. Применение таких препаратов, как рапамицин [1], метформин [2], продлевает жизнь модельных организмов - дрозофилы фруктовой, нематоды, серой крысы, домовый мыши и пр.). Возможно, появятся синтетические аналоги FGF21 (гормона голодания) [3], используют также индралин, амифостин и т.д. Предполагается также наличие генетической программы старения.

Предлагается новая стратегия предохранения от негативных возрастных изменений, направленная на защиту от повреждений молекул ДНК. Эти повреждения могут быть вызваны в том числе свободными радикалами, СР. В рамках т.н. СР-теории старения [4, 5, 6] предполагается, что старение происходит вследствие того, что СР, такие, как гидроксильный радикал HO^\cdot , H_2O_2 , синглетный кислород O^\cdot и супероксид O_2^\cdot повреждают макромолекулы - липиды, белки и, главным образом, РНК и ДНК [5, 6, 7] СР-механизм старения подтверждается экспериментально [8, 9]. Видовая продолжительность жизни прямо коррелирует с содержанием бета-каротина, альфа-токоферола и мочевой кислоты в сыворотке крови. В соответствии с этим из всех групп геропротекторов выбирается группа антиоксидантов.

Например, имеются данные о продлении жизни животных при повышенном содержании в организме природных веществ – гормона дигидроэпиандростерона, витаминов А, С, Е (α -токоферола), янтарной кислоты, карнозина, каротиноидов, пигментов фруктов. Упоминаются также витамины D, К, В5, содержащая селен глутатион-пероксидаза, интерферон. К синтетическим геропротекторам относят фуллерены C60, а также SkQ [10], mitoQ и др.).

Действие антиоксидантов сводится к их реакциям с активными мишенями. Так, витамин С связывает водорастворимые СР, b-каротин - жирорастворимые СР, мелатонин – и те, и другие.

Я же предлагаю радикальную модификацию СР-теории старения. А именно: выбираются те антиоксиданты, мишенью которых является ДНК, как митохондриальные, так и ядерные. Направление на защиту ДНК от повреждений выбрано в том числе в связи с тем, что повреждения ДНК в клетке сопоставимы со старением полимерных цепочек (например, в органическом стекле) под воздействием солнечного света. Это альтернативный взгляд на причину старения организма в целом.

Такой способ защиты ДНК может стать существенным в антиоксидантной системе витаукта.

Д. Синклэйр и др. исследовали группу генов, сиртуинов. Были выведены мыши без одного из SIRT1. У мышей возникли признаки старения, но при этом уровни всех белков в клетках были нормальными, кроме тех, что кодирует митохондриальная ДНК.

Обнаружено, что на молекулярном уровне ключевую роль в процессе старения играет нарушение координации между геномами ядра клетки и ее митохондрий. Раскоординация начинается с падения уровня соединения никотинамид-аденин-динуклеотида (NAD), который уменьшается с возрастом. Без него белок, который кодируется геном SIRT1, не может контролировать активность одного из транскрипционных факторов (молекул, участвующих в транскрипции генетической информации с ДНК) — HIF. Сиртуины также утрачивают способность регулировать процессы апоптоза. Уровень HIF повышается, и это нарушает нормальную коммуникацию двух геномов. С течением времени из-за этого страдает способность клеток производить энергию, и организм стареет.

Удалось замедлить старение червей при помощи никотинамид-мононуклеотида, молекулы-предшественника NAD, который превращается в клетках в NAD и восстанавливает механизм коммуникации геномов в клетке. Старым мышам 22-месячного возраста делали инъекции в течение

недели и обнаружили, что их мышечная ткань стала похожей на ткань 6-месячных грызунов, что соответствует у человека 64-м и 18 годам.

Была также обнаружена связь между старением и раком, так как фактор NIF, участвующий в процессе старения, активируется и при раковых заболеваниях [11, 12].

В то же время указанная методика не снимает проблемы защиты самих ДНК от повреждений.

В данное время стало возможно знакомство с материалами 1-й и 2-й форм допуска, открылись широкие возможности для использования методов радиобиологии в геронтологии.

Соответственно, для замедления старения организма предлагается использовать те вещества, которые ранее были использованы в качестве протекторов от радиационного поражения ядерных ДНК. При этом для подбора протекторов предлагается использовать те, чьи n-уровни «встраиваются» в середину запрещенной зоны уровней молекулы ДНК.

В других стратегиях также считается, например, что ключевую роль в процессе старения играют митохондрии, которые продуцируют СР. Полагают, что такие старческие заболевания, как диабет или болезнь Альцгеймера, возникают из-за необратимых мутаций в ДНК митохондрий.

Еще одна стратегия связана с защитой клетки, в том числе ДНК, от воздействия СР - путем воздействия на СР (см., напр., [13]), где в качестве антиоксидантов рассматриваются селен-производные). В рамках данной стратегии внимание так же концентрируется на митохондриях - из-за того что в митохондриях происходят активные окислительные процессы, связанные с метаболизмом, в них постоянно образуются СР, повреждающие клетку, а также ДНК митохондрий. С возрастом накапливаются повреждения и мутации, вызванные этими веществами.

В [13] было, в частности, показано, что применение липофильных катионов для транспортировки биоактивных молекул внутрь митохондрий значительно увеличивает их эффективность [15]. Так, MitQ (10-(6-убихинолил) децилтрифенилфосфоний) уже в микромолекулярных концентрациях селективно блокирует окислительные повреждения митохондрий и предотвращает апоптоз, индуцируемый пероксидом [16]). Однако разница между анти- и прооксидантными концентрациями MitQ невелика [17]. Для снижения риска прооксидантной активности было предложено использовать пластохинон вместо убихинона [15]. Синтезированная молекула 10E (6'-пластохинонил) децилтрифенилфосфоний получила название SkQ1. Этот препарат препятствовал, в частности, возрастным нарушениям у аутобредных мышей, увеличивало выживаемость и среднюю продолжительность жизни на 92%. Но при этом – снижал двигательную активность и выносливость. Что естественно при снижении концентрации радикалов кислорода. То есть, в данном случае антиоксиданты действуют как ловушки для СР. При этом сами авторы предупреждают, что очистка митохондрий от СР может привести к перерождению клетки в раковую.

В основе метода Хавинсона лежит применение новых классов пептидных биорегуляторов, тималина, эпителина (увеличение продолжительности жизни подопытных мышей на 42,3%), дипептид тимуса GluTrp стимулировал иммунитет, снижал темп старения и подавлял возникновение спонтанных опухолей у животных, и т.д. Стратегия связана с экспрессированием ряда генов, напр., дипептид Lys-Glu регулирует экспрессию гена интерлейкина-2 в лимфоцитах крови

<https://khavinson.info/ru/research/peptide-regulation-of-ageing>

В основу предлагаемого мной метода положены иной механизм и принципиально иная стратегия.

Как известно, в ДНК существует система саморепарации. Это, в частности, обобщественная π -система, «распределяющая» возбуждение по всей длине ДНК. Она возникла в ходе эволюции, в отсутствие атмосферы, в условиях жесткого УФ и гамма-излучения. Потому, скажем, ДНК сине-зеленых водорослей сохранила максимальную способность к саморепарации, что позволяет им выживать в ядерном реакторе. В тканях организма человека содержится примерно 0,1 мГ урана на 1 кг, т.е. медленно действующего радиоактивного яда. Он проникает в организм вместе с водой и пищей. Если бы у ДНК (и у клетки) отсутствовала бы система саморепарации, существование животного мира было бы невозможно (ранее Г. М. Баренбойм полагал, что ДНК защищается исключительно от излучения Вавилова-Черенкова, возникающего в клетках при распаде естественной примеси радиоактивных элементов, на самом деле, как я предполагаю – от всего спектра распада).

Репарируется большинство повреждений ДНК, но небольшая часть сохраняется. Так, у крыс в каждой клетке ежедневно происходит 10^5 окислительных повреждений ДНК. Если скорость саморепарации не достигает скорости возникновения повреждений, число спонтанных повреждений ДНК увеличивается [18]. Существует связь между продолжительностью жизни вида и скоростью репарации ДНК после воздействия радиации или высокочастотного ультрафиолета [19].

Радиационная повреждаемость ДНК стволовых клеток кишечного эпителия мышей разных линий и возраста примерно одинакова, однако, скорость репарации этих повреждений с возрастом снижается. Способность диплоидных фибробластов человека к репарации индуцированных у-излучением однонитевых разрывов ДНК достоверно снижается с увеличением возраста донора [20].

Для защиты от поражения проникающей радиацией используются различные протекторы. Одним из видов протекторов те, мишенью которых является ДНК. Они призваны залечить поражение именно ДНК от воздействия радиации, донируя электрон ионизированной в результате попадания гамма-кванта ДНК.

В монографиях [21, 22] предложен способ описания воздействия гамма-излучения на ДНК с точки зрения зонной теории, согласно которой макромолекула ДНК представляется как квазипериодический кристалл. Рассмотрим зонную структуру ДНК. Система энергетических уровней образуется вкладом отдельных оснований, причем при взаимодействии оснований каждый уровень размывается, образуя зону. Переходы происходят, в основном, между зонами оснований одного типа. Относительное смещение уровней оснований пренебрежительно мало.

Примерная ширина запрещенной зоны составляет по моим расчетным данным приблизительно 3,83 эВ, по экспериментальным данным - 4 эВ. Расчеты производились в π -приближении.

При воздействии гамма-излучения после релаксации уровней происходит возбуждение π -электронной системы ДНК (сайты не отображают символ 3,14...). При этом электроны с высшего занятого уровня π -системы переходят на ее низшее незанятое, или происходит ионизация молекулы. После прекращения действия излучения возбуждение мигрирует по ДНК и приводит либо к рекомбинации электронов и дырок, либо к повреждению молекулы.

Роль n -уровней ДНК аналогична роли примесных уровней в полупроводниках, где наибольшее влияние на скорость рекомбинации оказывают глубокие примесные уровни, лежащие вблизи середины запрещенной зоны – между валентной зоной и зоной проводимости кристалла (для металлов эта зона отсутствует). При удалении от середины вероятность перехода (донирования) снижается. В связи с этим в 1984 году мной было предположено, что n -уровни необходимы для предохранения от возбуждения π -системы ДНК.

В свободном состоянии основания ДНК являются неустойчивыми к гамма-излучению. Отсюда следует, что кооперация электронных оболочек играет главную роль в действии предохранительного механизма. Методом итерационного РМХ мной рассчитаны электронные уровни ряда известных имеющих большую радиозащитную активность известных радиопротекторов, мишенью которых является ДНК: тиомочевина, меркамина, этирона и их производных. Оказалось, что энергии их валентных n -уровней особым образом встраиваются в запрещенную зону π -системы ДНК. Меньшее соответствие приводит к снижению радиозащитной активности, отсутствие соответствия (серин, парафенилендиамин, мочевины и др.) уменьшает активность до нуля.

Для подтверждения был взят ряд радиопротекторов, мишенью которых является ДНК.

Протекторы вводили мышам-гибридам линии (СВАхС57В16)F₁ массой 13-20 грамм, по 20 мышей в опыте, внутривентральным способом за 20 минут до облучения, в 2% крахмальном растворе в эквивалентных дозах 0,1 – 0,25 летальной дозы ЛД₁₆. Облучение производили изотопом Р_о-210 (5,3 МэВ, на установке «ИГУР» мощностью 0,8 Гр/мин.), в течение 10 мин.

Максимальную радиозащитную активность обнаружили именно те радиопротекторы (при ЛД_{95/30} и при ЛД_{60-70/30}), электронные уровни наиболее соответствуют системе уровней ДНК в описанном выше ключе. Соотношение эффективной и токсической доз для них – 60-70%.

Ранее предполагалось, что наличие у соединения электронно-донорных свойств является необходимым (хотя и не всегда достаточным) условием осуществления ими радиозащитного действия путем заполнения протектором-донором электронной вакансии, в биологических макромолекулах. При этом

считалось, что зная энергию наивысшей заполненной молекулярной орбиты, мы тем самым получаем величину потенциала ионизации, которая может служить мерой электронно-донорной способности молекулы, и радиозащитная активность нарастает с увеличением числа донорных радикалов в молекуле [23, 24] Данный же подход опровергает эти представления.

Расчеты в аналогичном подходе других авторов [25] неверны. Например, там указывается ширина запрещенной зоны 9,56 эВ. Это соответствует коротковолновому ультрафиолету-С: 4,43 – 12,4 эВ, такие энергии не отмечены в спектре ДНК, тогда как энергии (7,56 – 11,56) эВ должны были бы значиться, как резонансные. Такая энергия не соотносится с экспериментальными данными по измерению ширины запрещенной зоны. Кроме того, авторы не смогли правильно описать механизм заживления повреждений ДНК.

Похожий отчасти подход – в [26], где исследован механизм противолучевой защиты ДНК от двойных разрывов путем образования внутритяжевых ковалентных сшивок протектора с биополимером, стабилизирующих структуру двойной спирали. Однако он касается лишь двойных разрывов ДНК, в нашем же случае протектор противодействует любым возможным повреждениям электронной структуры ДНК, и сшивок с биополимером не требуется.

Вопрос о механизме сближения протектора с мишенью очевиден: сближение ДНК и протектора имеет статистический (броуновский) характер и обуславливается водородной связью, возможно, с образованием эксимера.

Очевидно также, что модели ДНК, в отличие от полупроводника, где влияние на скорость рекомбинации определяется наибольшей вероятностью перехода (середина зоны), взаимодействие протектора с π -системой ДНК носит существенно не усредненный, квантовый характер.

Предлагаемый подход не лишает ДНК ее нормальной жизни под воздействием радикалов: протектор воздействует на саму ДНК, которой грозит повреждение.

В предлагаемом методе не требуются сильные антиоксиданты, которые могли бы снизить активность радикалов кислорода, антиоксиданты с большой разницей с прооксидантами, а нужны те, электронная структура которых является подходящей для оснований ДНК.

В предлагаемом методе не требуются катионы, введение которых само по себе негативно сказывается на клетке. При этом концентрация антиоксиданта-протектора может варьироваться в широком диапазоне.

Кроме того, при применении вышеуказанных геропротекторов-антиоксидантах наблюдаются тяжелые побочные эффекты: увеличение частоты развития аденом островков поджелудочной железы (бета-каротин), усиление канцерогенеза в толстой кишке (витамин Е), увеличение концентрации холестерина и усиление его отложение в аорте (селен), индукция опухоли печени (дегидроэпиандростерон).

Применение радиопротекторов в дозах 10^{-5} ЛД₅₀ не вызывает побочных эффектов.

Очевидно также, что есть возможности моделировать протекторы других рядов антиоксидантов с заранее заданными свойствами, которые были бы более доступны и n-уровни которых встраивались бы особым образом в систему уровней молекулы ДНК.

Больше того, есть способ избежать непосредственных инъекций радиопротектора.

Частично материал изложен в [27, 28].

Литература

1. Gregory J. Gatto., Gregory J. Gatto, Michael T. Boyne, Neil L. Kelleher [Biosynthesis of Pipecolic Acid by RapL, a Lysine Cyclodeaminase Encoded in the Rapamycin Gene Cluster](#) // Journal of the American Chemical Society. - 2006-03-01. - Vol. 128, iss. 11. - P. 3838-3847. - DOI:10.1021/ja05876
2. Wouter De Haes, Lotte Frooninckx, Roel Van Assche, Arne Smolders, Geert Depuydt [Metformin promotes lifespan through mitohormesis via the peroxiredoxin PRDX-2](#) (англ.) // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 2014-06-17. - Vol. 111, iss. 24. - P. E2501-E2509. - ISSN 1091-6490. - DOI:10.1073/pnas.1321776111
3. Zhang, Y., Xie, Y., Berglund, E. D., et al., & Mangelsdorf, D. J. (2012). The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice. Elife, 1. e00065 DOI: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.00065>
4. Ames B.N., Shigenaga M.K., Hogen T.M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1993.- Vol. 90.- P. 7915-7921.

5. Cutler R. Oxidative stress: its potential relevance to human disease and longevity determinants // *Age*. - 1995. - Vol. 18. - P. 91-96.
6. Harman D. Free-radical theory of aging: invreasing the functional life span // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1994. - Vol. 717. - P. 1-15.
7. Papa S., Skulachev V.P. Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging // *Molec. Cell. Biochem.* - 1997. - Vol.174. - P. 305-319.
8. Orr W.C., Sohal R.S. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster* // *Science*. - 1994. - Vol. 263. - P. 1128-1130.
9. Parkes T.L., Elia A.J., Dickinson D. et al. Extension of *Drosophila* lifespan by over-expression of human SOD1 in motoneurons // *Nature Genetics*. - 1998.- Vol. 19.- P. 171-174.
10. Vladimir P. Skulachev, Vladimir N. Anisimov, Yuri N. Antonenko, Lora E. Bakeeva, Boris V. Chernyak. An attempt to prevent senescence: A mitochondrial approach // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. - 2009-05-01. - T. 1787, вып. 5. - С. 437-461. - DOI:10.1016/j.bbabi.2008.12.008
11. Gomes, A.P., Price N.L., Lin A.Y, Moslehi, J., Rajman, L., White, J.P., Teodoro, J.S., Wran, C.D., Hubbard, B.P., Mercken, E.M., Palmeira, C., de Cabo, R., Rolo, A.P., Turner, N., Bell, E. and Sinclair, D.A. Declining NAD⁺ induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell* 2013 155(7):1624-38
12. North BJ, Rosenberg MA, Jeganathan KB, Hafner AV, Michan S, Dai J, Baker DJ, Cen Y, Wu LE, Sauve AA, van Deursen JM, Rosenzweig A, Sinclair DA. SIRT2 induces the checkpoint kinase BubR1 to increase lifespan. *EMBO J*. 2014 May 12.
13. Племенков В. В. Природные соединения селена и здоровье человека. Вестник РГУ им. И. Канта. 2007. Вып. 1. Естественные науки. С. 63—68.
14. Юрова М. Н., Забежинский М. А., Пискунова Т. С., Тындык М. Л., Попович И. Г. Анисимов В. Н., Влияние митохондриального антиоксиданта SkQ1 на старение, продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез у мышей трех линий. // *Успехи геронтологии*, 2010, Т. 23, №3, С. 430-441.
15. Антоненко Ю. Н., Аветисян А. В., Бакеева Л. Е. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения: катионные производные пластохинона: синтез и исследование in vitro. // *Биохимия*. 2008, Т.73, №12, С. 1589-1606.
16. Tauskela J. S. MitoQ – a mitochondria-targeted antioxidant. // *Drugs*, 2007, Vol. 10, №6, P. 339-412.
17. Doughan A. K., Dikalov S. I. Mitochondrial redox cycling of mitoguionone leads to superoxide production and cellular apoptosis. // *Antioxid Redox Signal*. 2007, Vol. 9(11), P. 1825-1836.
18. Vijg J. DNA sequence changes in aging: How frequent, how important? // *Aging. Clin. Exp. Res.*-1990.- Vol. 2.-P. 105-123.
19. Likhachev A.J. Effects of age on DNA repair in relation to carcinogenesis // *Cancer and Aging / A. Macieira-Coelho, B. Nordenskjold, eds.*-Boca Raton, FL: CRC Press., 1990.-P. 97-108.
20. Anisimov V.N. Carcinogenesis and Aging. Vol 1 & 2- Boca Raton: CRC Press, 1987.-165 p; 148 p.
21. Ладик Я. Квантовая биохимия для химиков и биологов. М., «Мир», 1975.
22. Пюльман Б., Пюльман А. Квантовая биохимия. М., «Мир», 1965.
23. Н. Е. Айнбиндер, Н. А. Изможеров, Электронная структура и радиозащитная активность химических соединений. Материалы школы-семинара «Лучевое поражение, его профилактика и терапия», АН СССР, Информационный бюллетень №21, М. 1978, С. 70-71.
24. Изможеров Н.А., Айнбиндер Н.Е., Афонина Т.Д., Изможерова Е.Л., Филаретов А.Н., Холоденко Д.Р. Электронная структура и защитная активность химических соединений. /УМ.: «Нек. Теор. Аспекты противолучев. хим. защиты». 1980. С. 17-33.
http://books.google.ru/books/about/Некоторые_теоретичес.html?id=Q4HkGwAACAAJ&redir_esc=y
25. Изможерова Е. Л., Филаретов А. Н., Зайцев А. М., Тужилкова Т. Н. Соотношение параметров электронной структуры радиопротекторов и оснований ДНК. I всесоюзный радиобиологический съезд. М., 21-27 августа 1989 г., С.713-714. Тезисы докладов.
26. Кондакова Н. В. Разработка биотест-систем для изучения повреждающего действия ионизирующей радиации и поиска биологически активных веществ с противолучевыми свойствами. 2002. Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat <http://www.dissercat.com/content/razrabotka-biotest-sistem-dlya-izucheniya-povrezhdayushchego-deistviya-ioniziruyushchei-radii#ixzz3DreTE7Bs>
27. Ихлов Б. Л. О новой стратегии защиты клетки от повреждений. Сборник статей VIII международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине», 20-22 мая 2015 года, Санкт-Петербург, Россия, стр. 55-60. ISBN 978-5-7422-4882-8.

28. Ихлов Б. Л. Применение радиопротекторов в геронтологии. ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, №3 – С. 209-215.