

# Программа научных исследований «Эндокринологические аспекты старения»

Г.А. Мельниченко, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова

ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

По инициативе Фонда поддержки научных исследований «Наука за продление жизни», при поддержке Геронтологического общества РАН разрабатывается комплексная междисциплинарная программа «Наука против старения». Это план научных исследований, цель которого – изучение механизмов старения человеческого организма и разработка методов существенного продления жизни. Сегодня мы публикуем выдержки из программы "Наука против старения", касающиеся изучения эндокринологических аспектов старения.

## Ключевые задачи эндокринологии в изучении старения:

- Изучение фундаментальных механизмов возрастных изменений и регуляции органов эндокринной системы
- Изучение связи возрастных нарушений продукции гормонов с проявлениями старения и развитием возрастных заболеваний
- Выявление особенностей секреции и метаболизма гормонов в зрелом возрасте
- Разработка подходов к восстановлению функций эндокринных желез
- Разработка схем заместительной гормональной терапии выявленных нарушений функционирования эндокринных желез
- Разработка подходов к негормональной коррекции нарушений, связанных с возрастным изменением функции эндокринных желез
- Поиск экзогенных факторов, нарушающих функции желез внутренней секреции, и изучение механизмов их действия
- Исследование механизмов гормонального канцерогенеза

## 1. Изучение фундаментальных механизмов возрастных изменений и регуляции органов эндокринной системы

### 1.1. Изучение центральных органов эндокринной системы

#### 1.1.1. Изучение возрастных изменений гипоталамуса, как основного органа, координирующего деятельность всей эндокринной системы

1.1.1.1. Структурные и функциональные изменения ядер гипоталамуса снижение чувствительности гипоталамуса к гомеостатическим сигналам организма (гиперадаптоз)

1.1.1.1.1. Структурные и функциональные изменения супрахиазматического ядра гипоталамуса, как главного генератора циркадных ритмов функционирования всех эндокринных желез, включая нейроэндокринные ядра гипоталамуса

1.1.1.2. Нарушение афферентных влияний ретинопоталамической системы, гиппокампа, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера для различных эффекторных веществ, информация о которых приходит в гипоталамус (нарушение проницаемости сосудистого органа терминальной пластинки (OVLT))

1.1.1.3. Нарушение кровоснабжения гипоталамуса и областей афферентных влияний

1.1.1.4. Снижение дофаминэргического тонуса (сочетание с болезнью Паркинсона, гиперпролактинемией, шизофренией, депрессией, гиперкинетическими синдромами)

#### 1.1.2. Изучение механизмов возрастных изменений эпифиза:

1.1.2.1. Морфологические возрастные изменения эпифиза

1.1.2.2. Регуляция секреции мелатонина и других пептидов эпифиза

1.1.2.2.1. Влияние иннервации от супрахиазматического ядра гипоталамуса

1.1.2.2.2. Влияние симпатической иннервации (симпатический верхний шейный ганглий)

1.1.2.2.3. Влияние парасимпатической иннервации (клиновидно-небный, ушной ганглий)

1.1.2.2.4. Снижение адренэргической иннервации

1.1.2.2.5. Снижение чувствительности и количества адренорецепторов на клеточных мембранах пинеалоцитов или пострецепторной передачи сигнала внутри клетки.

1.1.2.2.6. Регуляторные элементы эпифиза (PIRE) и трансфакторы, связывающиеся с PIRE

1.1.2.3. Изучение видовых различий в механизмах суточного ритма продукции мелатонина и его чувствительности к факторам окружающей среды (например, к световым «загрязнителям»)

#### 1.1.3. Изучение механизмов возрастных изменений гипофиза:

1.1.3.1. Изучение структурных и функциональных изменений аденогипофиза

1.1.3.2. Изучение структурных и функциональных изменений нейрогипофиза

1.1.3.3. Нарушение регулирующих влияний гипоталамуса

- 1.1.3.4. Снижение регулирующих влияний эпифиза
- 1.1.3.5. Роль сосудистых нарушений гипофиза
- 1.1.3.3. Аутоиммунное повреждение гипофиза

## **1.2. Изучение периферических органов эндокринной системы:**

### **1.2.1. Островковый аппарат бета-клеток поджелудочной железы:**

- 1.2.1.1. Пролиферация
- 1.2.1.2. Апоптоз
- 1.2.1.3. Дифференцировка
- 1.2.1.4. Клетки предшественники
- 1.2.1.5. Регуляция
- 1.2.1.6. Механизмы аутоиммунной деструкции

### **1.2.2. яичники:**

- 1.2.2.1. Особенности гормональной секреции в периоды пре-, пери- и постменопаузы
- 1.2.2.2. Дифференциация эффектов Э1, Э2, Э3 на ткани организма (матки, влагалища, эндометрия, мочевого пузыря, костной ткани, молочной железы, жировой ткани, гипофиза, гипоталамуса)
- 1.2.2.3. Генетические особенности снижения функций желез внутренней секреции (синдром преждевременного истощения яичников)

### **1.2.3. яички**

### **1.2.4. щитовидная железа**

### **1.2.5. надпочечники**

### **1.2.6. жировая ткань**

### **1.2.7. клетки АПУД- системы**

## **1.3. Изучение иммунных механизмов повреждения эндокринных желез при старении:**

- 1.3.1. Возрастная распространенность органо-специфических аутоантител
- 1.3.2. Влияние органо-специфических аутоантител на функции эндокринных желез
- 1.3.3. Выявление органо-специфических антигенов
- 1.3.4. Формирование комплексов антитело-гормон, снижающих биологическое действие гормонов и их метаболизм (макропролактинемия и др.)
- 1.3.5. Оценка цитокинового профиля и маркеров воспаления и их влияния на функции эндокринных желез

## **1.4. Механизмы генетического контроля функций эндокринных органов и их регуляции в процессе старения.**

## **1.5. Изучение изменений рецепторного аппарата эндокринных желез и их эффекторных тканей в процессе старения.**

- 1.5.1. Плотность клеточных рецепторов к гормонам в зависимости от возраста, уровней гормонов крови, функционального состояния органа или ткани.
- 1.5.2. Активность (чувствительность) рецепторов в зависимости от возраста, уровней гормонов крови, функционального состояния органа или ткани.
- 1.5.3. Исследование влияния полиморфизма генов рецепторов к гормонам на чувствительность и плотность рецепторов в тканях.

- 1.5.3. поиск маркеров косвенной оценки функциональной активности рецепторов к гормонам (применение ультрачувствительного ПСА для диагностики недостатка или избытка андрогенов у женщин, оценка действия эстрогенов у мужчин CA15-3)

## **1.6. Изучение влияния инсулин/ИФР-1 и других внутриклеточных сигнальных путей на продолжительность жизни:**

- 1.6.1. Изучение эндогенных лигандов, функциональной активности LXR ядерных рецепторов, и их связь с увеличением продолжительности жизни у человека (как показано на *C. elegans*, *D. melanogaster*)
- 1.6.2. Роль сиртуинов в развитии различных заболеваний в частности сахарного диабета, ожирения, метаболического синдрома, б. Альцгеймера
- 1.6.3. Роль инсулина и рецептора к инсулину, инсулинорезистентности, гормона роста, ИФР-1 и рецепторов к ним (IGF-1R, GHR), пострецепторных путей (IRS1 и IRS2 и др.)
- 1.6.4. Механизмы действия метформина

## **1.7. Исследование роли митохондрий в механизмах старения эндокринных желез:**

- 1.7.1. Особенности митохондриальных процессов окисления у долгожителей
- 1.7.2. Возможности модулирования количества активных форм кислорода в митохондриях и влияние этих процессов на увеличение продолжительности жизни
- 1.7.3. Роль молекулярных и клеточных путей, вовлеченных в поддержание «здоровой» популяции митохондрий
- 1.7.4. Влияние гипокалорийной диеты на функциональную активность митохондрий
- 1.7.5. Изучение природы и вклад возраст-ассоциированных сигнальных путей на функции митохондрий
- 1.7.6. Поиск возраст-ассоциированных функций митохондрий

## **2. Изучение связи возрастных нарушений продукции гормонов с проявлениями старения и развитием возрастных заболеваний:**

- 2.1. ЦНС (память, мышление, концентрация, внимание, настроение, тревога и др.)
- 2.2. Сердечно-сосудистая система
- 2.3. Желудочно-кишечная система
- 2.4. Костная система
- 2.5. Иммунная система
- 2.6. Почки
- 2.7. Репродуктивная система
- 2.8. Кожа
- 2.9. Соединительная ткань
- 2.10. Свободнорадикальные процессы

## **3. Выявление особенностей секреции и метаболизма гормонов в зрелом возрасте**

- 3.1. Уровни гормонов, обладающие «защитным» действием на развитие возраст-ассоциированных заболеваний

3.2. Изменение ритмов секреции гормонов в пожилом возрасте

3.3. Биологическая активность синтезируемых гормонов:

3.3.1. Полимеризация

3.3.2. Связь с белками крови

3.3.3. Образование неактивных комплексов с антителами

3.3.4. Взаимодействие с рецепторами

3.4. Постсекреторный метаболизм гормонов

#### 4. Разработка подходов к восстановлению функций эндокринных желез

4.1. Пересадка бета-клеток (разработка протоколов выращивания бета-клеток из экстрапанкреатических тканей пациента (печени, селезенки, костного мозга, пуповинной крови) и ре-дифференцирование их в функциональные бета-клетки)

4.2. Разработка фармакологических подходов к стимуляции механизмов, повышающих массу эндогенных бета-клеток

4.3. Генная терапия эндокринных заболеваний

4.4. Разработка лекарственных препаратов, повышающих чувствительность гипоталамуса к гомеостатическим стимулам

#### 5. Разработка схем заместительной гормональной терапии выявленных нарушений функционирования эндокринных желез

5.1. Определение нормальных и целевых значений гормонов крови при заместительной гормональной терапии

5.2. Заместительная гормональная терапия препаратами:

5.2.1. Мелатонина

5.2.2. Соматотропина

5.2.3. Секретагогов гормона роста (соматолиберин, грелин и агонисты грелина)

5.2.4. Тироксина

5.2.5. Трийодтиронина

5.2.6. Глюкокортикоидов

5.2.7. Минералокортикоидов

5.2.8. Андрогенов

5.2.9. Хорионического гонадотропина

5.2.10. Менотропина

5.2.11. Эстрогенов

5.2.12. Гестагенов

5.2.13. ДГЭА и ДГЭА-сульфата

5.2.14. Инсулина

5.2.15. Амилина

5.2.16. Эритропоэтина

5.3. Изучение влияния заместительной терапии на регуляцию секреции других гормонов

5.4. Оценка безопасности гормональной терапии

#### 6. Разработка подходов к негормональной коррекции нарушений, связанных с возрастным изменением функции эндокринных желез

6.1. Дислипотеинемии

6.2. Снижения минеральной плотности костной ткани:

6.2.1. Антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты)

6.2.2. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM)

6.2.3. Костно-анаболические препараты (аналоги паратормона, симвастатин)

6.2. Нарушений углеводного обмена

6.3. Артериальной гипертензии

6.4. Рационализация полифармакотерапии:

6.4.1. Изучение побочных метаболических эффектов препаратов для терапии хронических заболеваний

6.4.2. Замена метаболически неблагоприятных препаратов на более безопасные аналоги

6.4.3. Выявление лекарственных препаратов для многофункциональной монофармакотерапии (например, применение статинов для терапии гиперхолестеринемии и профилактики снижения плотности костной ткани, применение фибратов для коррекции дислипотеинемии у лиц, получающих иммуносупрессорную терапию стероидными препаратами (ревматоидный артрит, системные заболевания и др.)

#### 7. Выявление экзогенных факторов, нарушающих функцию желез внутренней секреции, и изучение механизмов их действия

7.1. Недостаток некоторых элементов пищи: авитаминозы и амикрэлементозы

7.1.1. Витамины группы В, РР, Д, А, Е, С, липоевая кислота, N-ацетилцистеин.

7.1.2. Цинк, селен, хром и др.

7.2. Эндокринные дисрапторы: тиоцианаты, изофлавоны, дисульфиды, хлорсодержащие органические вещества, включая пестициды и инсектициды, образующиеся в процессе химического синтеза (ДДТ, атразин, гексахлоробензин, хлорфеноксисодержащие гербициды; полихлорированные бифенилы, полихлорированные диоксины, фураны и др.)

7.3. Влияние стрессовых факторов окружающей среды, а также экзогенных глюкокортикоидных гормонов в ранние периоды развития организма

#### 8. Исследование механизмов гормонального канцерогенеза

8.1. Определение видов гормонально чувствительных опухолей

8.2. Изучение наличия рецепторов к различным гормонам на опухолевых клетках и их функциональной активности, механизмов влияния на скорость роста и деление опухолевых клеток

8.3. Разработка методов раннего выявления опухолей

Мельниченко Г.А.	член-корр РАМН, проф., директор института клинической эндокринологии ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития, e-mail: melnich@endocrincentr.ru
Дзеранова Л.К.	д.м.н., гл.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатии ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития, e-mail: metabol@endocrincentr.ru
Пигарова Е.А.	к.м.н., н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатии ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития, e-mail: kpigarova@gmail.com