

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ГЕРОПРОТЕКТОРЫ ЧЕЛОВЕКА И МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Мини-обзор

© 2017 В.И. Донцов^{1*}, В.Н. Крутько^{1,2}

¹ Институт системного анализа ФИЦ Российской академии наук,
117312 Москва, Россия; электронная почта: dontsovvi@mail.ru

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Поступила в редакцию 28.07.17

После доработки 27.08.17

Геропротекторы (ГП) – это средства, повышающие максимальную продолжительность жизни (МПЖ) млекопитающих и/или увеличивающие продолжительность жизни (ОПЖ) человека в старшем возрасте, снижающие биологический возраст, а также повышающие качество жизни, силу, потенцию, физиологические функции и улучшающие внешний вид. В качестве ГП для человека могут выступать: витамин-микроэлементные комплексы, адаптогены, стимуляторы иммунитета, энтеросорбенты; возможно, метформин, аспирин, соли лития и магния. В качестве наиболее эффективных ГП для животных можно отметить: ограничение калорийности питания и средства, действующие в этом же направлении – метформин, пиколинат хрома; энтеросорбенты, пантотеновая кислота, *N*-ацетилцистеин, эпигаллокатехин галлат, экстракт гинкго двулопастного, карнитин, глюкозамин, нордигидрогваяретовая кислота, ДОФА, депренил, гормоны – роста, эстрогены и мелатонин, иммунотропные средства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение, продолжительность жизни, геропротекторы.

Из определения сущности старения как возрастного снижения жизнеспособности (что эквивалентно повышению уязвимости и повышению вероятности смерти с возрастом) ясно, что ГП должны снижать смертность популяции на всем протяжении жизненного цикла, что проще всего зарегистрировать по увеличению т.н. «максимальной продолжительности жизни» (МПЖ), хотя показатель МПЖ резко зависит от количества выборки и разумнее использовать время дожития 5–10% животных; используют также показатели средней ПЖ, медиану ПЖ и показатель удвоения вероятности смертности. ГП также должны, по этой же причине, снижать многие морфологические, физиологические и патологические проявления старения организма, частоту возрастных заболеваний (в т.ч. опухолей, частота которых резко повышается с возрастом). К настоящему времени в литературе описываются многие сотни веществ с потенциальными свойствами ГП. Однако, в большинстве случаев, свойства истинных ГП (которые приводят к повышению МПЖ) показаны на экспериментальных моделях, которые во мно-

гом не адекватны человеку: например, круглый червь (*Caenorhabditis elegans*) или мушка дрозофила (*Drosophila melanogaster*). Это постмитотические организмы с иной морфологией, генетикой и биохимией, ПЖ которых на несколько порядков меньше ПЖ человека. Даже результаты, полученные на мышах и крысах, оказались трудно воспроизводимы для человека. Многие исследования ГП на животных проводятся на нокаутных линиях с ускоренным старением, генетическими заболеваниями или на «высоко раковых» линиях, что делает результаты данных работ мало применимыми к решению задач геропротектирования у человека. У человека, в связи с большой ПЖ и трудностью определения изменений ОПЖ на популяционном уровне, в качестве ГП часто описывают средства, влияющие на отдельные симптомы старения или снижающие риски отдельных возрастных заболеваний.

Целью данной работы является обзор известных (в настоящее время) ГП и выявление средств, повышающих МПЖ у млекопитающих или ОПЖ человека в старших возрастах, а также снижающих у большинства членов популяции сразу многие проявления старения, и, наоборот,

* Адресат для корреспонденции.

повышающих качество жизни, улучшающих силу, потенцию, внешний вид и многие другие морфо-функциональные характеристики, которые снижают биологический возраст.

ГЕРОПРОТЕКТОРЫ ЧЕЛОВЕКА

Из почти 200 ГП, описанных в последней монографии по ГП [1], не более двух десятков препаратов проверены в той или иной мере на мышцах и крысах, и единицы – у человека, причем не на ПЖ, а, в лучшем случае, на выживаемость в течение определенного периода наблюдения. В народной медицине известно использование долгожителями корня женьшеня и других адаптогенов. Однако, вопреки распространенному мнению, демографические исследования в Китае показали лишь незначительное повышение ПЖ и только для мужчин при использовании женьшеня в питании; у женщин он снижал частоту опухолей [2].

В последние годы повышается интерес к аспирину как ГП при многоцентровых исследованиях у человека в связи с его профилактическим действием на сердечно-сосудистую патологию и профилактику опухолей [3, 4].

Аналогично развивается интерес к метформину как средству, имитирующему калорий-ограниченную диету, которая остается наиболее признанным в геронтологии средством продления жизни [5–7]. Влияние метформина на старение связано, видимо, с влиянием на инсулиноподобные факторы роста и гормоны роста (ГР) и имитацию метформином некоторых эффектов голодания [5, 8].

Антидиабетические бигуаниды (фенформин, буформин, метформин), наряду с гипогликемическим действием, обладают способностью улучшать утилизацию глюкозы в тканях, снижать использование организмом жирных кислот в качестве энергетического субстрата, снижать концентрацию в крови холестерина, триглицеридов и инсулина, а также биосинтез холестерина и, кроме того, уменьшать массу тела. Эти свойства антидиабетических бигуанидов, а также способность устранять явления метаболической иммунодепрессии послужили основанием для их использования в качестве геропротекторов в онкологической клинике для нормализации некоторых нарушений обмена и иммунитета у больных. Применение метформина снижает на треть риск развития связанных с диабетом исходов, а также риск смертности по любой причине; в том числе, снижается на 40% смертность, связанная с диабетом, инфарктом миокарда, инсультом и на треть снижается риск раз-

вития всех макроангиопатий (инфаркт миокарда, внезапная смерть, стенокардия, инсульт и периферические сосудистые заболевания).

Подход к ГП как средствам, снижающим смертность от всех причин, ведет к повышенному интересу к этим препаратам, а также к солям лития [9] (эффект антидепрессанта) и магния [10] (передача инсулин-зависимого сигнала, кофактор эксцизионной репарации ДНК, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний). Интересно, что наибольшие изменения смертности (снижение на треть общей смертности и наполовину от сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний) показано для больших доз витамина К (625 мкг К1 и 60 мкг К2 [11]).

В настоящее время проявляется интерес к следующим ГП человека: ресвератролу, митохондриально-адресованным соединениям, куркумину и ряду других, отобранных Институтом изучения старения (NIA) Национального института здравоохранения (NIH) США для мультицентровых исследований в рамках программы «Interventions Testing Program». Так, предлагается использовать пищевые добавки: экстракт зеленого чая, куркумин, рыбий жир, глицин и инулин; краситель метиленовую синьку, аспирин, а также ряд препаратов различного действия (*представлены оригинальные названия по NIA*): NFP, NDGA, 4-OH-PBN, CAPE, analapril maleate, rapamycin, simvastatin, resveratrol, oxaloacetic acid, medium chain triglyceride oil, 17 α -estradiol, acarbose, NDGA, bile acids, metformin, protandim, INT-767 FXR/TG5R agonist, HBX (2-(2-hydroxyphenyl)-benzoxazole), ursolic acid, TM5441 – inhibitor of PAI-1, 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin hydrochloride (17-DMAG), mitoQ, minocycline, β -guanadino-propionic acid (B-GPA), MIF098, nicotinamide riboside, canagliflozin – SGLT2 inhibitor, candesartan cilexetil, geranylgeranyl acetone, hydrogen sulfide – SG100.

Следует отметить, однако, что эти вещества часто были выбраны за счет влияния на возрастные заболевания (аспирин как пример) или при влиянии на экспериментальные модели (низкоорганизованные животные), не сравнимые с человеком и вообще с млекопитающими, или по чисто теоретическим представлениям; кроме того, подробный анализ их занял бы совершенно отдельную и очень большую публикацию, поэтому в настоящее время их нельзя отнести к ГП человека. Достаточно сказать, что широко пропагандируемый рапамицин показал некоторое повышение МПЖ в эксперименте на старых мышцах лишь в 1–2-х исследованиях, при этом применяемые параллельно ресвератрол и симвастатин, также включенные NIA в программу

перспективных ГП человека, не оказали никакого влияния [12].

ГЕРОПРОТЕКТОРЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Пиколинат хрома является одним из наиболее эффективных ГП у млекопитающих – повышение ПЖ в эксперименте у мышей 36% [13]. Препарат стимулирует митоген-активируемую киназу р38 и транспортер глюкозы, кроме того активирует ядерный фактор Nrf2 и гены семейства *FOXO*, а также белки инсулинового сигнального пути IGF-1.

N-ацетилцистеин повышает МПЖ и СПЖ мышей обоего пола на 40% [14]; он является антиоксидантом и активатором регенерации глутатиона.

Показано в эксперименте на мышцах повышение ПЖ на 18% при потреблении *пантотеновой кислоты* в дозе 300 мг в день [15].

Эпигаллокатехин галлат, содержащийся в чае, увеличивает ПЖ крыс на 8–12 недель [16]; основной эффект его, как считают – сигнальный путь фермента АМФ-зависимой протеинкиназы (АМРК); также активирует гены сиртуина, транскрипционного фактора *FOXO* и антиоксидантные эффекты; ингибирует шапероны.

Метопролол (селективный β1-адреноблокатор) повышает СПЖ на 10% в дозе 30 мг/кг в сутки у мышей.

Рапамциин (антибиотик группы макролидов, иммуносупрессор и анти-опухолевый агент, активатор аутофагии) на 25% повышает ПЖ мышей [12, 17].

Эналаприл (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, обладает также свойствами АО) при кормлении в возрасте 10–26 мес повышает выживаемость крыс к 26-му мес на 45% [18].

Экстракт *гинго двулопастного* повышает ПЖ крыс [19]; он подавляет активность сигнального пути TOR и обладает антиоксидантной активностью.

Карнитин (аминокислота – источник энергии в мышцах) повышал ПЖ мышей на 9% при применении, начиная с 12 мес [20]. Карнитин является антиоксидантом и снижает липопероксидацию в органах и тканях.

Аналогично повышал ПЖ мышей *глюкозамин* [21], который снижает накопление конечных продуктов гликозилирования в мышцах, ингибируя гексокиназу и глюкокиназу и препятствуя гликолизу; он также подавляет ген рецептора IGF-1 и фосфорилирование киназы Akt; активирует антиоксидантную защиту.

Нордигдирогваяретовая кислота, ингибитор липоксигеназы и корректор обмена арахидоновой кислоты) в дозе 3,5 мг/кг повышала ПЖ мышей [22].

Имеются данные о пролонгирующем жизнь крыс действии ряда препаратов, содержащих комплекс витаминов, аминокислот и микроэлементов (декамевит, квадевит, ампевит и оркомин). Скармливание янтарнокислого натрия крысам с 20-мес возраста в течение 1,5 лет (300 мг/кг курсами по 10 дней с 1-мес перерывами) приводило к увеличению максимальной ПЖ на 12% [23].

Добавление к корму предшественника катехоламинов *ДОФА* (3,4 – диоксифенилаланин) в больших дозах (500 мг/кг) увеличивало длительность репродуктивного периода и ПЖ мышей [24].

Имеются данные о том, что применение известного ингибитора моноаминооксидазы *депренила* увеличивает продолжительность жизни мышей, крыс и собак [25, 26].

Введение долгоживущим мышам *Balb/c гормона роста* (30 мкг/мышь 2 раза в неделю) с 17-месячного возраста в течение 13 недель уменьшало смертность животных в течение всего периода инъекций с 67% в контроле до 7% в подопытной группе [27, 28].

Синтетический эстроген хлоротрианизен и препарат конъюгированных эстрогенов премарин в сравнительно малых дозах существенно увеличивали выживаемость крыс [28]: к 24-му месяцу опыта в контроле были живы 45% самцов и 60% самок, тогда как в группе крыс, получавших хлоротрианизен в дозе 0,05 мг/кг – 75 и 95%. Длительное скармливание крысам широко применявшейся в качестве контрацептива комбинации норэтинодрона и этинилэстрадиола (50 : 1) в малых дозах существенно увеличивало продолжительность их жизни [29].

По данным Pierpaoli и Maestroni [30], старые мыши, которым с питьевой водой на ночь давали мелатонин, жили на 20% дольше контрольных. Эти данные были перепроверены на мышцах различных линий, крысах, плодовых мушках и плоских червях, хотя геропротекторный эффект мелатонина не был одинаков или отсутствовал.

Препарат *тимуса* на 20% увеличивает среднюю продолжительность жизни мышей и на 2,5 мес максимальную ее продолжительность [31]. Синтетический дипептид тимуса тимоген (альфа-глутамил-триптофан натрия) обладал отчетливым геропротекторным эффектом и при этом снижал частоту развития спонтанных опухолей у крыс [32]. Аналогично, синтетический дипептид тимуса вилон (L-Lys-L-Glu) также оказывал геропротекторный эффект в опытах на

мышцах. Применение вилона повышало физическую активность и выносливость мышцей, снижало температуру их тела, увеличивало продолжительность жизни животных и угнетало развитие у них спонтанных опухолей; длительное введение вилона не оказало никакого неблагоприятного влияния.

Начиная с пионерских работ С.МсСау [33], в многочисленных исследованиях была установлена способность *ограниченной по калорийности диеты* сдерживать рост крыс и мышцей и увеличивать среднюю и максимальную продолжительность их жизни [34]. Ограничение калорийности питания увеличивало продолжительность жизни также у рыб, амфибий, дафний, насекомых и других беспозвоночных. В исследованиях на приматах (главным образом, макаках резус) получены первые свидетельства тому, что, по крайней мере, некоторые физиологические эффекты ограниченной по калорийности диеты, наблюдаемые у грызунов, воспроизводятся и у обезьян [35], чего не отмечено для человека. Среди этих эффектов: уменьшение уровня глюкозы и инсулина в крови, снижение температуры тела, снижение энергозатрат. Установлено, что именно общее снижение потребления калорий, а не какого-либо ингредиента пищи определяет геронпротекторный эффект голодания. В большинстве исследований содержание крыс на низкокалорийном рационе начинали в молодом возрасте, что приводило к замедлению роста животных и задержке полового созревания. Когда их переводили на нормальный рацион рост возобновлялся, они достигали половой зрелости и умирали в гораздо более позднем возрасте, чем животные, получавшие корм без ограничения — увеличение ПЖ достигалось за счет удлинения ювенильного периода, а не периода зрелости. Ограничение калорийности питания, начатое в зрелом возрасте (с 12–13 или 17 мес жизни) также существенно увеличивает среднюю и максимальную ПЖ мышцей долгоживущих линий.

За *метформин*ом прочно утвердилось представление как о средстве, имитирующем калорий-ограниченную диету, которая остается наиболее признанным в геронтологии средством продления жизни. Влияния метформина на старение связано, видимо, с влиянием на инсулиноподобные факторы роста и гормоны роста (ГР) и имитацию метформин^{ом} эффектов голодания. При длительном введении метформина самкам мышцей линии С3Н/Sp средняя ПЖ увеличилась на 21%, а максимальная — на 26%, при этом в 4 раза уменьшилась частота спонтанных опухолей [36]. Во всех возрастных группах при-

менение метформина снижало у мышцей температуру тела и замедляло возрастное выключение эстрального цикла.

При длительном введении самцам крыс экстрактов *элеутерококка* и *женьшеня* их СПЖ увеличилась, соответственно, на 21 и 17%. У мышцей экстракт корня женьшеня не увеличивал СПЖ при введении с 8-й или 52-й недели жизни, но, как у самцов, так и у самок, получавших женьшень с 52-й недели жизни, увеличилась МПЖ соответственно на 12 и 14 недель по сравнению с контролем.

Имеются сведения об успешном использовании в качестве геронпротекторов ингибиторов биосинтеза белка, в частности, *оливомицина*. Кроме того, оливомицин обладает свойствами комплексонов, связывая ионы некоторых металлов. Под влиянием препарата на 15% увеличивалась средняя и на 23% — максимальная ПЖ, существенно снижалось содержание липидов в сыворотке крови, замедлялось наступление возрастных изменений ряда важных функциональных и структурных показателей.

Нами показано увеличение ПЖ старых мышцей под влиянием *альфа-фетопротеина* [37] и выраженные изменения ряда параметров биовозраста у мышцей и человека при введении иммунорегулятора — *трансфер-фактора* [38], что объясняется развиваемой нами новой иммунорегуляторной теорией старения [39].

Данная статья является мини-обзором и представляет собой небольшое сообщение по отдельным геронпротекторам, для которых показано снижение возрастной смертности у человека и млекопитающих, значимое улучшение физиологических показателей и снижение возрастных заболеваний. Достаточно широкий ряд веществ остался вне рассмотрения, так как даже внесенные NIA в регистр потенциальных ГП препараты часто были выбраны или за счет влияния на возрастные заболевания (аспирин как пример), или влияние продемонстрировано на экспериментальных моделях, не сравнимых с человеком и вообще с млекопитающими (низкоорганизованные животные), или по чисто теоретическим представлениям; подробный анализ их занял бы совершенно отдельную и очень большую публикацию.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ. Уникальный идентификатор проекта RFMEF160715XO123.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фоменко А.Н., Прошкина Е.Н., Фединцев А.Ю., Цветков В.О., Шапошников М.В., Москалев А.А. (2016) Потенциальные геропротекторы. *Европейский дом*, СПб.
2. Yi, S.W., Sull, J.W., Hong, J.S., Linton, J.A., and Ohrr, H. (2009) Association between ginseng intake and mortality: Kangwha cohort study, *J. Altern. Complement. Med.*, **8**, 921–928.
3. Ward, S.A., Raniga, P., Ferris, N.J., Woods, R.L., Storey, E., Bailey, M.J., Brodtmann, A., Yates, P.A., Donnan, G.A., Trevaks, R.E., Wolfe, R., Egan, G.F., and McNeil, J.J. (2017) ASPREE-NEURO study protocol: A randomized controlled trial to determine the effect of low-dose aspirin on cerebral microbleeds, white matter hyperintensities, cognition, and stroke in the healthy elderly, *Int. J. Stroke*, **12**, 108–113.
4. Vidal, A.C., and Freedland, S.J. (2015) Aspirin and prostate cancer prevention, *Aging (Albany NY)*, **7**, 292–293.
5. Kalra, S., Jacob, J.J., and Gupta, Y. (2016) Newer antidiabetic drugs and calorie restriction mimicry, *Indian J. Endocrinol. Metab.*, **1**, 142–146.
6. Nikolai, S., Pallauf, K., Huebbe, P., and Rimbach, G. (2015) Energy restriction and potential energy restriction mimetics, *Nutr. Res. Rev.*, **2**, 100–120.
7. Roth, G.S., and Ingram, D.K. (2016) Manipulation of health span and function by dietary caloric restriction mimetics, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1**, 5–10.
8. Anisimov, V.N. (2011) Антидиабетический бигуанид метформин как геропротектор и антиканцероген, *Общественное и метаболизм*, **3**, 18–24.
9. Zarse, K., Terao, T., Tian, J. Iwata, N., Ishii, N., and Ristow, M. (2011) Low-dose lithium uptake promotes longevity in humans and metazoans, *Eur. J. Nutr.*, **5**, 387–389.
10. Guasch-Ferre, M., Bullo, M., Estruch, R., Corella, D., Martinez-Gonzalez, M.A., Ros, E., Covas, M., Aros, F., Gomez-Gracia, E., Fiol, M., Lapetra, J., Munoz, M.A., Serra-Majem, L., Babio, N., Pinto, X., Lamuela-Raventos, R.M., Ruiz-Gutierrez, V., and Salas-Salvado, J. (2014) Dietary magnesium intake is inversely associated with mortality in adults at high cardiovascular disease risk, *J. Nutr.*, **1**, 55–60.
11. Juanola-Falgarona, M., Salas-Salvado, J., Martinez-Gonzalez, M.A., Corella, D., Estruch, R., Ros, E., Fito, M., Aros, F., Gomez-Gracia, E., Fiol, M., Lapetra, J., Basora, J., Lamuela-Raventos, R.M., Serra-Majem, L., Pinto, X., Munoz, M.A., Ruiz-Gutierrez, V., Fernandez-Ballart, J., and Bullo, M. (2014) Dietary intake of vitamin K is inversely associated with mortality risk, *J. Nutr.*, **5**, 743–750.
12. Miller, R.A., Harrison, D.E., Astle, C.M., Baur, J.A., Boyd, A.R., de Cabo, R., Fernandez, E., Flurkey, K., Javors, M.A., Nelson, J.F., Orihuela, C.J., Pletcher, S., Sharp, Z.D., Sinclair, D., Starnes, J.W., Wilkinson, J.E., Nadon, N.L., and Strong, R. (2011) Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice, *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.*, **66**, 191–201.
13. Evans, G.W., and Meyers, I.K. (1994) Life span is increased in rats supplemented with chromium-pyridine-2-carboxylate complex, *Ad. Sci. Res.*, **1**, 19–23.
14. Maharaj, H., Maharaj, D.S., and Daya, S. (2006) Acetylsalicylic acid and acetaminophen protect against oxidative neurotoxicity, *Metab. Brain Dis.*, **2–3**, 189–199.
15. Pelton, R.B., and Williams, R.J. (1958) Effect of panthothenic acid on the longevity of mice, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **3**, 632–633.
16. Niu, Y., Na, L., Feng, R. Gong, L., Zhao, Y., Li, Q., Li, Y., and Sun, C. (2013) The phytochemical, EGCG, extends lifespan by reducing liver and kidney function damage and improving age-associated inflammation and oxidative stress in healthy rats, *Aging Cell*, **6**, 1041–1049.
17. Miller R.A., Harrison D.E., Astle C.M., Fernandez E., Flurkey K., Han M., Javors M.A., Li X., Nadon N.L., Nelson J.F., Pletcher S., Salmon A.B., Sharp Z.D., Van Roekel S., Winkleman L., and Strong R. (2014) Rapamycin-mediated lifespan increase in mice is dose and sex dependent and metabolically distinct from dietary restriction, *Aging Cell*, **3**, 468–477.
18. Santos, E.L., De Picoli Souza, K., Da Silva, E.D., Batista, E.C., Martins, P.J., D’Almeida, V., and Pesquero, J.B. (2009) Long term treatment with ACE inhibitor enalapril decreases body weight gain and increases life span in rats, *Biochem. Pharmacol.*, **8**, 951–958.
19. Winter, J.C. (1998) The effects of an extract of *Ginkgo biloba* on cognitive behavior and longevity in the rat, *Physiol. Behav.*, **3**, 425–433.
20. Bender, A., Beckers, J., Schneider, I., Holter, S.M., Haack, T., Ruthsatz, T., Vogt-Weisenhorn, D.M., Becker, L., Genius, J., Rujescu, D., Irmiler, M., Mijalski, T., Mader, M., Quintanilla-Martinez, L., Fuchs, H., Gailus-Durner, V., De Angelis, M.H., Wurst, W., Schmidt, J., and Klopstock, T. (2008) Creatine improves health and survival of mice, *Neurobiol. Aging*, **9**, 1404–1411.
21. Weimer, S., Priebs, J., Kuhlow, D., Groth, M., Priebe, S., Mansfeld, J., Mery, T.L., Dubuis, S., Laube, B., Pfeiffer, A.F., Schulz, T.J., Guthke, R., Platzer, M., Zamboni, N., Zarse, K., and Ristow, M. (2014) D-Glucosamine supplementation extends life span of nematodes and of ageing mice, *Nat. Commun.*, **5**, 3563.
22. Spindler, S.R., Mote, P.L., Lublin, A.L., Flegal, J.M., Dhahbi, J.M., and Li, R. (2015) Nordihydroguaiaretic acid extends the lifespan of drosophila and mice, increases mortality-related tumors and hemorrhagic diathesis, and alters energy homeostasis in mice, *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.*, **12**, 1479–1489.
23. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. (1988) Экспериментальные пути продления жизни, Наука, Ленинград.
24. Cotzias, G.C., Miller, S.T., Tang, L.C., and Papavasiliou, P.S. (1977) Levodopa, fertility, and longevity, *Science*, **270**, 549–551.
25. Kitani, K., Kanai, S., Carrillo, M.C., and Ivy, G.H. (1994) Deprenyl increases the life span as well as activities of superoxide dismutase and catalase but not of glutathione peroxidase in selective brain regions in Fisher rats, *Ann. NY Acad. Sci.*, **717**, 60–71.
26. Piantanelli, L., Zaia, A., Rossolini, G., Viticchi, C., Testa, R., Basso, A., and Antognini, A. (1994) Influence of L-deprenyl treatment on mouse survival kinetics, *Ann. NY Acad. Sci.*, **717**, 72–78.
27. Khansari, D.N., and Gustad, T. (1991) Effect of long-term, low-dose growth hormone therapy on immune function and life expectancy of mice, *Mech. Ageing Dev.*, **1**, 87–100.
28. Giustina, A., Desenzani, P., Bossoni, S., and Perini, P. (1997) Growth hormone treatment in aging: state of the art and perspectives, *Aging Clin. Exp. Res.*, **4**, 73–74.
29. Schardein, J.L., Kaump, D.H., Woosley, E.T., and Jellema, M.M. (1970) Long-term toxicologic and tumorigenesis studies on an oral contraceptive agent in albino rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1**, 10–23.
30. Pierpaoli, W., and Maestroni, G.J.M. (1987) Melatonin: a principal neuroimmuno-regulatory and anti-stress hormone: its anti-aging effect, *Immunol. Lett.*, **3–4**, 355–362.

31. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. (1996) Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения), Наука, СПб.
32. Anisimov, V.N., Khavinson, V.Kh., and Morozov, V.G. (1998) Effect of synthetic dipeptide thymogen (Glu-Trp) on life span and spontaneoustumor incidence in rats, *Gerontologist*, **38**, 7–8.
33. McCay, C.M., Crowell, M.F., and Maynard, L.A. (1989) The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size, *Nutrition*, **3**, 155–171.
34. Sohal, R.S., and Weindruch, R. (1996) Oxidative stress, caloric restriction, and aging, *Science*, **273**, 59–63.
35. Roth, G.S., Ingram, D.K., Cutler, R.G., and Lane, M.A. (1996) Biological effects of caloric restriction in primates, *Усп. геронтол.*, **3**, 116–120.
36. Dilman, V.M., and Anisimov, V.N. (1980) Effect of treatment with phenformin, diphenylhydantoin or L-DOPA on life span and tumor incidence in C3H/Sn mice, *Gerontology*, **5**, 241–245.
37. Krut'ko, V.N., Dontsov, V.I., and Khalyavkin, A.V. (2016) Effect of alphafetoprotein on lifespan of old mice, *Biochemistry (Moscow)*, **12**, 1477–1479.
38. Чижов А.Я., Зенчук Е.С., Крутько В.Н., Донцов В.И. (2013) Применение корректора иммунной системы трансфер-фактора для снижения биологического возраста человека, *Технологии живых систем*, **1**, 41–46.
39. Донцов В.И. (2011) Новая иммунная теория старения: лимфоциты как регуляторы клеточного роста, Lambert Academic Publishing, Saanbrucken.

PROMISING GEROPROTECTORS FOR HUMANS AND OTHER MAMMALS

V. I. Dontsov^{1*} and V. N. Krut'ko^{1,2}

¹ *Institute for Systems Analysis, Federal Research Center
«Computer Science and Control» of the Russian Academy of Sciences,
117312 Moscow, Russia; E-mail: dontsovvi@mail.ru*

² *Sechenov First Moscow State Medical University,
119991 Moscow, Russia*

Received July 28, 2017

Revision received August 27, 2017

Geroprotectors (GP) increase the maximum lifespan (MLS) of mammals and/or increase life expectancy (LE) of a person in older age, reducing many manifestations of aging: improving quality of life, strength, potency, and appearance and reducing biological age. GPs include: vitamin–microelement complexes, adaptogens, immunity stimulants, enterosorbents; possibly, metformin, aspirin, and lithium and magnesium salts. As the most effective GPs for animals, we note: caloric restriction of nutrition and means acting in the same direction – metformin, chromium picolinate; entherosorbents, pantothenic acid, *N*-acetylcysteine, epigallocatechin gallate, ginkgo bilobate extract, carnitine, glucosamine, nordihydroguaiaretic acid, DOPA, deprenyl, growth hormones, estrogens, and melatonin, and immunotropic means.

Keywords: aging, lifespan, geroprotectors