

КТО БУДЕТ ЖИТЬ ДОЛГО

Леонид и Наталья Гавриловы — всемирно известные биogerонтологи, работающие в Чикаго. Все свои исследования они проводят вместе. Проблемой старения увлеклись еще будучи студентами МГУ, и в течение более 30 лет работы в науке никогда не отвлекались от этой темы. В 2009 г. Гавриловы получили крупный грант на пять лет от Национального института здоровья США (NIH) на исследования механизмов долголетия. В частности, в процессе выполнения работы предполагается выявить максимум факторов, определяющих будущую продолжительность жизни человека при его рождении — так называемых «предикторов долголетия». В интервью журналу «В мире науки» исследователи рассказывают о том, каково отношение к изучению процессов старения в России и США и как им удается заниматься этой проблемой в строгих рамках грантовой системы

— Леонид и Наталья, ваша первая статья была опубликована в «Докладах Академии наук» еще в 1978 г., и она описывала некую модель старения. Как это вообще стало возможно, ведь вы были еще студентами?

— Л.: Прежде всего, у нас было непреодолимое желание заниматься в науке именно этой темой, потому что она важнее всего другого. Когда я еще в школе размышлял над будущим выбором, то получался парадокс: если это действительно что-то интересное, то для осуществления не хватит жизни, а если хватит, то это уже не так значительно и потому не вдохновляло. И тогда я решил, что сначала надо разобраться со старением, и тогда впереди — вечность и делай что хочешь. Незрелый мальчишеский разум, оторванный от реальности жизни. Но это желание попало на удачную почву. Я ходил по университету и убеждал всех заниматься исследованиями механизмов старения. Однажды с этой целью даже пришел на прием к И.В. Березину, тогдашнему де-

кану химфака. У него было чувство юмора, и он поддержал нас с Натальей. Поддержку мы нашли у многих, например у академика Н.М. Эмануэля.

Вообще я пошел на химфак, потому что мне казалось тогда, что это чисто химическая задача, а потом, что это еще и из области химической кинетики. Эмануэлю я передал отпечатанную рукопись со своей теорией старения где-то в коридоре химфака МГУ, а тот ее представил в «Докладах». И опубликовали! В МГУ была тогда очень благоприятная для творчества атмосфера. В других местах с этой темой нас сразу же сломали бы.

— А потом изменилось отношение к этой тематике? Ведь даже сейчас слово «старение» в науке произносят и воспринимают с осторожностью.

— Н.: Уже тогда было раздвоение. Поэтому мы и говорим, что нам очень-очень повезло. Еще можно вспомнить и академика Н.П. Дубинина, которому мы на конференции просто показали уже заранее отпе-

чатанную на машинке статью «Определение видовой продолжительности жизни». В Институте общей генетики проходила всесоюзная научная конференция как раз по искусственному увеличению видовой продолжительности жизни, Дубинин эту тему поддерживал и объявил во всеулышание, что прочитал статью Гавриловых и будет рекомендовать ее к печати в «Докладах Академии наук».

Но было много людей, которые относились к этому брезгливо, и такое отношение было весьма распространено. Нас спасла университетская среда — при более жесткой структуре, подобной американской, нам не удалось бы состояться. В России же, как известно, правила и запреты в научной среде далеко не всегда исполнялись.

— Л.: Поэтому неоценимой стала помощь В.П. Скулачева, к которому я поступил в аспирантуру. Начинать как химик, а защищаться уже как генетик — по генетике продолжительности жизни. Владимир Петрович понимал, что путь, по кото-

рому я иду, рискованный: у меня не было плана исследований, а был набор гипотез без какой-либо структуризации. И Скулачев сказал мне: «Либо ты делаешь то, что я говорю, и тогда защита гарантирована. Либо ты занимаешься, чем хочешь, но я не несу за это никакой ответственности». Если просто читать его слова как стенограмму, то они могут показаться негативными. На самом деле это не было ультиматумом, Владимир Петрович отпустил меня в свободное плавание и постоянно поддерживал нас.

— **Какой работой вы были заняты в момент отъезда в США? Почему уехали?**

— **Л.:** Уехали мы 11 лет назад, и произошло это как-то неожиданно, то есть мы не планировали отъезд заранее. В 1996 г. выиграла в лотерее *Green Card* и решили поэкспериментировать. Я в тот момент работал в Институте физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского и был убежден, что до конца жизни останусь там. Что все уже определено, ничего не изменится.

Занимались тем же старением и продолжительностью жизни. Была некая стабильность — ученая степень, стабильный оклад, жилье. Но Наталья была более практичной и видела, что ситуация развивается не в очень благоприятном направлении.

— **Н.:** В начале 1990-х гг. мы получили два соросовских гранта на исследования механизмов старения, и даже встречались в МГУ с Джорджем Соросом и подарили ему нашу недавно вышедшую на английском языке книгу «Биология продолжительности жизни». Так что в начале кризиса мы были удачливы — получили еще два гранта ИНТАС и периодически выезжали работать в Бельгию, а в Америку отправились с туром лекций. Особенно удачным было выступление в Чикаго, и нам вообще там понравилось. Последовало приглашение, принять которое на самом деле было очень рискованно. Если бы мы сразу не получили там грант от Национального института старения, то нам просто не на



ОБ АВТОРАХ

Леонид Гаврилов — доктор наук, научный сотрудник Центра по проблемам старения при Чикагском университете, США, эксперт Фонда развития гражданских исследований США, консультант Национального института по проблемам старения и Национального совета по научным исследованиям при Национальной академии наук США.

Наталья Гаврилова — научный сотрудник Центра по проблемам старения при Чикагском университете, эксперт Национального института здоровья (NIH) США. Основные научные интересы связаны с изучением механизмов старения, смертности и продолжительности жизни, биодемографией, медицинской информатикой и биоинформатикой.

В 1985 г. в своей совместной работе «Новая тенденция в снижении человеческой смертности: опрямоуголивание кривой выживания» Гавриловы оспорили популярную на тот момент научную парадигму неизменности старения. В качестве примера они привели новую тенденцию снижения смертности, наметившуюся в конце 1950-х гг. в развитых странах среди людей пожилого возраста в связи с улучшением качества их жизни. Позже, в 1986 г., в монографии «Биология продолжительности жизни» исследователи выдвинули и обосновали теорию надежности старения и долговечности на основе известной в математических дисциплинах общей системной теории надежности и разрушения. Гавриловы провели колоссальную работу, собрав и проанализировав тысячи таблиц продолжительности жизни различных человеческих популяций и других биологических видов с помощью методов количественного и статистического анализа показателей старения и смертности. В одной из недавних работ Наталья и Леонид Гавриловы изучили данные, собранные по 991 долгожителю, родившемуся в США между 1875 и 1899 гг., и с помощью информации из переписи населения США и записей Управления социального страхования реконструировали семейную историю 198 из них, чтобы выяснить, есть ли между ними что-то общее. В 2009 г. Леонид и Наталья Гавриловы получили грант на пять лет от NIH на исследования механизмов долголетия. В процессе выполнения работы предполагается в частности выявить максимум факторов, определяющих продолжительность жизни человека при рождении, — так называемых предикторов долголетия.

что было бы жить — стабильной заработной платы не предлагали.

— **Можете сравнить обстановку в том, что касается свободы научного поиска? Могли ли вы продолжать заниматься тем же — продвигать теорию?**

— **Л.:** Скажу так: если бы я начал учиться и работать в США, то у меня не было бы никаких шансов на выживание в этой теме. Но для продолжения работы и совершенствования переезд сыграл положительную роль.

В США правила соблюдаются строго, там нельзя срезать углы. Это страна законов с очень жесткой системой финансирования. И я очень благодарен Наташе — я больше говорю, у меня громкий голос, но делает все в основном она. У нас распределение ролей: она делает большую часть работы, а я дальше уже про-талкиваю.

— **Н.:** Я поняла, что надо так написать грант, чтобы не было сомнений в успехе. Свобода поиска — это худшее, что можно предложить рецензенту. Надо расписать до деталей, что будет делаться, получится ли, какие будут результаты. Иначе завернут — вдруг ничего не выйдет. Кстати, теперь я сама так поступаю. Меня приглашают экспертом *NIH*, и я грешу тем, что следуя их инструкциям оценки грантов, в результате чего *NIH* отсеивает 90% грантов.

— **И как же вам удалось «обернуть» такую тематику в конкретные вещи?**

— **Н.:** Вначале брали небольшие гранты на так называемые пилотные исследования, которые как раз и существуют для пробы, но это очень ограниченные деньги — приходилось брать несколько грантов. И задачи нужно было ставить более узкие, поскольку основной акцент грантов в том, что они должны быть выполнимы в течение года и на выделенные бюджеты. Применительно к старению, например, это определение эффекта возраста родителей: влияет ли он на продолжительность жизни потомства? А у нас уже были предварительные исследования, в которых мы показали, что дочки, родившиеся от пожилого папы, живут меньше. У нас были предварительные публикации, и поэтому мы получили грант. Предварительные публикации — необходимая вещь для получения гранта, но важно не переборщить — ведь могут сказать, что раз работа уже сделана, то нечего на нее деньги давать. То есть приходится изобретаться и ходить буквально по кромке.

— **Что конкретно вы сейчас хотели бы осуществить, но не можете, в американских условиях?**

— **Л.:** Например, дальнейшее изучение того, чем определяется продолжительность жизни человека, но в свободном поиске. Мы ужасно любим творческий научный труд, без детального плана. План превращает работу в индустриальный процесс, из которого вынимается душа. Самый счастливый период — когда ты знаешь, чем хочешь заниматься, потом делаешь первые поисковые движения, и следующие шаги зависят не от плана, а от того, что получилось на первом этапе. Или даже больше — от того, что прочитал или узнал в процессе работы и что порой заставляет поменять вектор, подобно собаке-ищейке, которая обнюхивает незнакомую местность, и постепенно начинает ориентироваться. Получаешь кусочки информации, потом проводишь исследования, которые сразу меняют ландшафт на будущее.

— **Н.:** В наших нынешних условиях мы, например, не можем работать над развитием теорий старения. Голова мыслит уже не глобальными вещами, а более приземленными — как все организовать, чтобы получить положительные отзывы рецензентов. Таким образом на и без того сложную проблему накладываются дополнительные ограничения. Но с другой стороны, заниматься просто теорией как таковой совершенно бессмысленно, она формируется в контексте определенных фактов. Сначала «черновая» гипотеза, от нее оттапливаются предсказания, затем собираются данные, анализируются, получаются результаты, затем гипотеза модифицируется и становится теорией. Под этим словом я подразумеваю не формальную тематику и не отвлеченные размышления, а в значительной мере результат обработки и анализа эмпирических и экспериментальных данных. Из эмпирических наблюдений строятся модели, развиваются и модифицируются. Но особенности российской университетской школы в том, что там всегда ценились красивые, элегантные решения. А в американской — чем сложнее, тем лучше. Грант не пройдет, если ты не проде-

монстрируешь, что используешь все современные сложные методы.

— **Что сейчас для вас главное в работе в Чикаго?**

— **Н.:** Проект по выявлению предикторов долгожительства, который начался с нового года, и который рассчитан на пять лет. Мы пытаемся собрать полную базу долгожителей Америки, используя генеалогические и официальные данные. Обычные данные ничего о продолжительности жизни родителей и родственников не говорят, это очень трудоемко. Но при этом миллионы людей собирают свою генеалогию, и эти сведения можно достать, базы очень хорошего качества. Кроме того, в США все ранние переписи населения открыты и компьютеризированы.

Я приобрела вторую специальность — получила диплом по *computer science* в Чикагском университете, решив специализироваться по базам данных. В результате получила бесценные знания, которые помогли нашей работе. В частности, нам удалось составить программу, которая позволяет круглосуточно, даже пока мы спим, выкачивать из общих баз всех долгожителей Америки — по календарным годам, начиная с 1880 г. Кстати, уже на уровне простой статистики выявилась любопытная закономерность — ежегодно в США рождалось около 1,5 тыс. мужчин и 3 тыс. женщин, которые впоследствии смогли дожить до 100 лет.

— **Какие же факторы при рождении могут влиять на последующую продолжительность жизни?**

— **Л.:** Мы выяснили возраст родителей в момент рождения каждого будущего долгожителя из нашей базы и могли сравнить продолжительность жизни внутри семьи между братьями и сестрами. И оказалось, что если мама была молодой, моложе 25 лет, то у ребенка вдвое больше шансов дожить до ста лет по сравнению с братьями и сестрами, которые были рождены позже.

Помимо этого выяснилось, что если мужчина к 30 годам уже имел более трех детей, то это благоприят-

но влияет на продолжительность его жизни. Прежде думали, напротив, что этому способствует меньшее число детей, но оказалось не так.

Большую роль играют условия и место рождения. Это как заложенная память — события детства влияют на будущее. В частности, перенесенные сразу после рождения инфекции — по этому поводу у нас тоже была гипотеза. Сейчас мы собираемся проверить, действительно ли инфекции, перенесенные в раннем детстве, способствуют развитию болезней в пожилом возрасте.

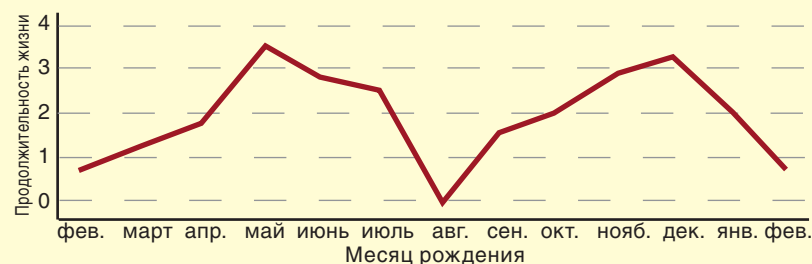
Интересный фактор — вес. В Первую мировую войну всех американских мужчин призывного возраста заставили пройти обследование, в том числе регистрировались рост и вес, поэтому мы можем определить влияние и этих факторов на последующее доживание до 100 лет. Выяснилась интересная вещь: между мужчинами со средним весом и худыми нет никакой разницы. Однако у тех, кто оказался в числе 15% самых тучных, шансов дожить до 100 лет нет почти никаких.

За пять лет мы должны определить как можно более полный комплекс предикторов долгожительства. Но это еще не все — за предикторами ведь стоят механизмы, и их тоже нужно найти. Например, эксперименты показали, что мыши, рождающиеся от более молодых мам, живут дольше. То же самое мы можем сказать и про людей, основываясь на статистических данных. Т.е. это общий механизм, свойственный по крайней мере млекопитающим. В процессе проверки гипотезы выяснилось, что, оказывается, лучшие яйцеклетки, которые прошли меньше делений и у которых длиннее теломеры, используются первыми. А те, которые образуются позже, проходят больше циклов делений, у них больше мутаций и теломеры короче. У млекопитающих яйцеклетки разного качества, более ранние — лучшего качества. И это имеет эволюционный смысл — второго шанса репродукции может и не выпсть. Мать может умереть, не дожив до следующего цикла.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И МЕСЯЦ РОЖДЕНИЯ

Продолжительность предстоящей жизни взрослых женщин (в возрасте 30 лет) в зависимости от месяца рождения (выраженная как разность от уровня продолжительности жизни женщин, родившихся в августе).

По вертикальной оси приведена разность между продолжительностью жизни в изучаемом месяце и продолжительностью жизни родившихся в августе. Например, те, кто родились в мае, живут в среднем на 3,5 года дольше, чем те, кто родились в августе



Или другой фактор — рождение в сельской местности благоприятно влияло (по крайней мере, в начале прошлого века в Америке) на будущую продолжительность жизни. Почему? Похоже, из-за детских инфекций, которые были особенно распространены в городах. Если в детстве организм часто подвергается инфекциям, то запускается механизм хронического воспаления, уничтожаются собственные клетки. Вообще, у старения много сходных черт с процессом воспаления. Инфекции подобны медленно горящему торфянику, сжигающему клетки. И раньше, когда их груз был высок, городские дети были подвержены им больше. Они несли груз поврежденный уже с самого младенчества.

Это очень важный момент, поскольку обычно при создании любых моделей ученые молчаливо предполагают, что исходное состояние системы идеально, а в биологии получается не так — в момент рождения мы уже можем быть сильно повреждены. Если учесть эти исходные повреждения, то тогда мгновенно все красиво переписывается — вся математика теории надежности становится применимой к биологии старения. И тогда любые мелочи, обстоятельства рождения — условия среды, место, даже месяц могут иметь большое влияние на дальнейшую продолжительность жизни. И это очень важное направление наших исследований, именно поэтому

мы начали обращать большее внимание на ранние события.

— **Как изменились ваши представления о процессе старения за годы исследований?**

— **Л.:** Вначале оно было очень простым. Когда я был студентом, я считал, что всему причиной свободные радикалы и достаточно синтезировать эффективный антиоксидант, чтобы решить проблему.

Теперь я считаю, что старение — это собирательный термин для всей совокупности процессов, каждый из которых вносит свой вклад в разрушение организма с возрастом. Иными словами, любой процесс, вносящий свою лепту в возрастные разрушения, выступает как компонент процесса старения. Вообще, научное сообщество нуждается в выработке консенсуса на тему, что такое старение. Здесь мог бы быть полезен системный подход, основанный на принципах теории надежности. Если бы ученые пришли к согласию об определении старения, они могли бы лучше сотрудничать друг с другом в выработке программы борьбы со старением, такой как, например, программа «Наука против старения», предложенная недавно международным фондом «Наука за продление жизни». Сейчас очень нужны открытые дискуссии на эту тему, которые уже начались в нашем блоге *Longevity Science* (<http://longevity-science.blogspot.com/>). ■

Беседовала Елена Кокурина