

*А. М. Вайсерман*

## ГЕРОПРОТЕКТОРЫ: СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЛИ ГОРМЕЗИС?

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев, ул. Вышгородская, 67; e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

Многие натуральные пищевые добавки и синтетические препараты, особенно некоторые антиоксиданты, витамины и гормоны, стали в последние годы предметом активной коммерческой эксплуатации, несмотря на отсутствие серьезных научных доказательств их эффективности. Обычно предполагается, что способность геропротекторов («anti-aging drugs») продлевать жизнь связана с их специфическим действием на механизмы, определяющие темп старения. Альтернативным объяснением подобных эффектов может быть индукция у организмов, перенесших стресс, горметического адаптивного ответа. Представленный аналитический обзор посвящен обсуждению литературных данных, подтверждающих подобную возможность.

**Ключевые слова:** геропротекторы, гормезис, продление жизни

### Введение

Одной из важнейших задач современной геронтологии является разработка средств продления жизни. Пищевые добавки и фармакологические препараты, которые, как предполагается теоретически, могут продлевать жизнь, в англоязычной литературе принято называть «anti-aging drugs», в русскоязычной литературе принят термин «геропротекторы» [4, 20]. Возможность продления жизни в эксперименте была продемонстрирована для многих геропротекторов, включая антиоксиданты, хелатные агенты, латиогены (вещества, препятствующие образованию сшивок, в частности молекул коллагена соединительной ткани), адаптогены, нейротропные препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, глюкокортикоиды, дегидроэпиандростерон, половые гормоны, гормон роста, мелатонин, препараты эпифиза, ингибиторы биосинтеза белка, антидиабетические средства, тимические гормоны, иммуномодуляторы и энтеросорбенты (обзоры см. в [1, 8]), а также миметики супероксиддисмутазы и каталазы [37]. Многие натуральные пищевые добавки и синтетические препараты, особенно некоторые антиоксиданты, витамины и гормоны, стали в последние годы предметом активной коммерческой эксплуатации, несмотря на отсутствие

серьезных научных доказательств их эффективности [43]. И это может быть достаточно опасно, поскольку чрезмерное потребление антиоксидантов и гормонов может приводить к разбалансировке delicate механизмов гомеостатического контроля [24]. По мнению многих авторов, на сегодня нет ни одного химического геропротектора, позитивный эффект которого был бы неоспоримо доказан (из чего, впрочем, не следует, что их не может быть в принципе) [51]. Среди причин, не позволивших до сих пор разработать «истинные» геропротекторы, — отсутствие средств, предоставляющих возможность надежно идентифицировать их в эксперименте. Исторически единственным критерием, позволяющим судить об эффективности геропротекторов, является увеличение с их помощью продолжительности жизни (ПЖ) экспериментальных животных. Однако увеличение ПЖ как таковое вряд ли может являться эффективным критерием истинного геропротекторного действия изучаемых субстанций. Известно, что продление жизни было неоднократно выявлено при использовании таких препаратов, относить которые к геропротекторам нет никаких оснований, — ДДТ, радиоактивная пыль и т. д. [41]. Причиной подобных эффектов принято считать гормезис — позитивное влияние малых доз определенных субстанций или воздействий, которые в больших дозах имеют негативное влияние на организм [36]. Гормезис неоднократно был продемонстрирован при добавлении в корм разных экспериментальных растений и животных таких веществ, как гербициды, пестициды, инсектициды, углеводороды, этанол, растворители и т. д. [15]. В последние годы активно обсуждается возможность использования горметического эффекта в геронтологии [23, 32, 47]. Результаты многих экспериментальных и эпидемиологических исследований показали, что гормезис может являться эффективным средством противодействия разным возрастзависимым патологиям, включая диабет,

рак, кардиоваскулярные и нейродегенеративные заболевания [36]. Показано, что в процессе гормезиса важную роль играют экстраклеточные сигнальные молекулы, такие как кислород, монооксид углерода, оксид азота, нейротрансмиттер глутамат, ион кальция и фактор некроза опухолей [36]. Клеточные и молекулярные механизмы гормезиса в последние годы являются предметом активного изучения. Показано, что важную роль в его проявлении играют активация сигнальных путей факторов роста, синтез белков теплового шока и ситруинов, индукция антиоксидантных и репаративных систем, активация мембранных рецепторов, стимуляция иммунной системы, компенсаторная клеточная пролиферация и некоторые другие механизмы (обзоры см. в [15, 36, 47, 52]).

В геронтологическом отношении наиболее важным является то, что с помощью гормезиса можно продлевать жизнь экспериментальных организмов. Увеличение ПЖ в эксперименте было обнаружено как при использовании разных «мягких» стрессов (облучения, холодового и теплового шока, гипергравитации и т. д.) [39], так и при применении химических субстанций (антибиотиков, гербицидов, пестицидов, тяжелых металлов и углеводов) [41].

Обычно предполагается, что способность геропротекторов продлевать жизнь связана с их специфическим действием на механизмы, определяющие темп старения. Альтернативным объяснением подобных эффектов может быть индукция у организмов, перенесших стресс, горметического адаптивного ответа. Представленный аналитический обзор посвящен обсуждению литературных данных, подтверждающих подобную возможность.

### **Характеристики кривых выживаемости при воздействии геропротекторов и при гормезисном эффекте: формальное сходство или общие механизмы?**

Еще в 70-х гг. прошлого века известный геронтолог G. Sacher высказал предположение, что продление жизни при помощи агентов, непосредственно влияющих на процессы, связанные со старением (он назвал подобные «истинные» геропротекторные воздействия «proger action»), имеет четкие отличия от подобных эффектов при гормезисе [48]. G. Sacher определял «proger action» как специфическую биохимическую роль данных агентов в снижении накопления возрастных повреждений либо в предотвращении возрастзависимых заболеваний.

Он утверждал, что при «истинных» геропротекторных воздействиях и при гормезисе существуют выраженные отличия в форме кривых выживаемости и в их гомпертцовой аппроксимации (экспоненциальном уравнении, позволяющем аппроксимировать вероятность смерти как функцию возраста). Так, по мнению G. Sacher, облучение в малых дозах приводит к снижению уязвимости (параметр «intercept» в уравнении Гомпертца), в то время как ограничение энергетической ценности рациона (ОЭЦР), которое G. Sacher приводил в качестве примера «proger action», — к уменьшению параметра «slope» (темпа старения) [48]. Однако за последующие годы было накоплено большое количество свидетельств того, что постулируемого G. Sacher различия формы кривых выживаемости при «истинном» геропротекторном действии и гормезисе на самом деле не существует. Например, проведенный в 1999 г. мета-анализ исследований, посвященных изучению влияния антиоксидантов и ОЭЦР на характер кривых выживаемости, не позволил выявить, что эти воздействия влияют на темп старения (параметр «slope») экспериментальных мышей и крыс [17]. Примечательно, что многие современные авторы относят продление жизни при помощи ОЭЦР (наиболее эффективного на сегодняшний день способа геропротекторной коррекции) к сфере горметических эффектов [35, 45]. В 1962 г. G. Sacher и E. Tusso высказали предположение, что возможность проявления гормезиса зависит, скорее, от функционального состояния организма, нежели от качества используемого стимула [49]. Согласно их мнению, гормезис может быть выявлен только у ослабленных или больных животных либо в популяциях, содержащихся в неоптимальных условиях. Поэтому они считали, что при помощи гормезиса невозможно увеличивать максимальную ПЖ, а можно только давать экспериментальным животным возможность достигать потенциала своего долгожительства, не выходя за его пределы. Действительно, все известные гормезисные средства, кроме ОЭЦР, позволяют увеличивать среднюю, но не максимальную ПЖ [51]. Но и наиболее известные геропротекторы, например антиоксиданты, увеличивают среднюю ПЖ, а на максимальную практически не влияют [10, 53]. Большинство авторов сейчас сходятся на том, что благоприятный эффект антиоксидантов связан с тем, что они предотвращают развитие некоторых возрастзависимых заболеваний и тем самым улучшают качество жизни, но не замедляют процесс старения как таковой (обзор см. в [12]).

Развивая свои воззрения, G. Sacher и E. Tusso постулировали, что гормезис может быть зарегистрирован только в экспериментах с короткоживущими контрольными объектами [49]. Однако и возможность эффективной геропротекторной коррекции зависит от жизнеспособности контрольных популяций [30]. Например, в одном из исследований, где контрольная и экспериментальные группы были сформированы на основе короткоживущей популяции *Drosophila melanogaster*, был выявлен достаточно выраженный геропротекторный эффект экзогенного мелатонина. Если же для формирования контрольной и экспериментальных групп были использованы долгоживущие мухи, эффект либо не выявлялся, либо менял знак, и средняя ПЖ экспериментальных насекомых была сокращена на 10 %, по сравнению с этим показателем в контрольных группах [31]. Во всех работах, где был выявлен гормезисный эффект, ПЖ с его помощью не превышало 10–30 % [43]. Величина продлевающего жизнь эффекта геропротекторов сопоставима с таковым при горметическом ответе: в большинстве случаев он не превышает 20–30 % [5]. Как при гормезисе, так и при применении геропротекторов, эффективность воздействий является максимальной, если они применяются, начиная с ранних этапов онтогенеза [13, 14, 22]. Например, применение геропротектора 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на личиночной стадии *D. melanogaster* позволило увеличить среднюю ПЖ мух обоих полов на 18–20 %. Чем в более старшем возрасте начинали использовать геропротектор, тем меньшим был его эффект: средняя ПЖ самок, которым препарат начали добавлять в корм с 1-го дня имагинальной жизни, увеличилась на 12 %, а при его применении с 20-го дня он был неэффективен [40]. Подобные закономерности выявляют и при ОЭЦР (см., например, [13]).

### Геропротекторы: многофункциональность и комплексность

В современной геронтологической литературе общепринято, что благоприятные эффекты геропротекторов объясняются их специфическим действием на определенные механизмы, детерминирующие темп старения. Например, в соответствии со свободнорадикальной теорией старения [3], свободные радикалы, образующиеся в процессе метаболизма, повреждают ДНК, белки, мембраны и другие структуры клеток, приводя к возрастзависимому снижению функциональных возможностей

организма, а антиоксиданты могут, нейтрализуя свободные радикалы, замедлять процесс старения. Однако большинство антиоксидантов многофункциональны. Например, витамин С может действовать в качестве антиоксиданта, хелатирующего агента, восстановителя (reducing agent) и поглотителя кислорода (oxygen scavenger) [6]. Аспирин может влиять на продукцию оксидантов, цитокиновый ответ, блокировать реакции окислительного стресса [46]. Таким образом, эффекты геропротекторов вряд ли могут быть следствием их действия по единственному специфическому («anti-aging») механизму.

### Сосуществование стимулирующих и токсических эффектов при действии геропротекторов

Известно, что сильный стресс нарушает процессы нормального функционирования организма, в то время как его «мягкие» формы могут стимулировать умственные и физические возможности [2]. Парацельс утверждал еще в XVI в., что яд от лекарства отличается только воздействующей дозой. Во множестве работ показано, что противоположный эффект при применении малых и больших доз демонстрируют многие препараты. Так, известно, что антибиотики (например, пенициллин, эритромицин, стрептомицин) при применении в малых дозах способствуют усиленному росту бактерий.

Гормезис по ПЖ также обычно является следствием применения субстанций, обладающих токсичностью при использовании в больших дозах [42]. В одной и той же популяции стимулирующие эффекты могут сосуществовать с токсическими. Превалирование одного или другого зависит не только от дозы, но и от пола, возраста, стадии жизни и состояния здоровья [39]. Большинство потенциальных геропротекторов являются важными питательными веществами, необходимыми для полноценной здоровой жизни [19]. Однако, подобно индуцирующим гормезис субстанциям, эти пищевые добавки при применении в избыточных количествах токсичны (то есть демонстрируют типичный дозозависимый эффект) [7, 33]. Так, ежедневное потребление небольших доз витаминов и минералов необходимо для нормальной жизнедеятельности, однако их избыток приводит к гипервитаминозу, минерализации тканей и электролитному дисбалансу в организме [28]. Например, дефицит витамина А вреден для здоровья, в то время как его избыточное потребление приводит к повреждению

печени, высокие дозы селена могут неблагоприятно влиять на мозг, а избыток эстрогенов — на риск развития рака легких [28]. В ряде работ показано, что потребление аспирина может снижать риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, однако у многих людей он может провоцировать развитие разных видов аллергии [21].

Среди потенциальных средств замедления старения и продления жизни наибольшей популярностью пользуются антиоксиданты. В соответствии со свободнорадикальной теорией старения, предложенной D. Harman еще в середине 50-х гг. прошлого века [26], свободнорадикальные реакции являются основной причиной дегенеративных возрастных изменений и многих возрастзависимых болезней, включая инсульт, рак, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, артрит и нейродегенеративные патологии. Согласно этой теории, антиоксиданты (в том числе витамины А, С и Е), которые предотвращают окислительные повреждения ДНК, могут замедлять процесс старения [27]. В ряде эпидемиологических исследований действительно были получены данные, подтверждающие их благоприятное действие на здоровье людей [16]. Однако в последние годы накапливается все больше свидетельств неэффективности (и даже вреда!) применения этих веществ [11, 29]. Было выявлено, что такие хорошо известные антиоксиданты, как бета-каротин (витамин А), альфа-токоферол (витамин Е), аскорбиновая кислота (витамин С), а также мелатонин при применении в определенных дозах и при некоторых физиологических состояниях могут оказывать прооксидантный эффект, следствием чего является увеличение количества окислительных повреждений [9, 18, 25, 34, 44, 55]. Кроме того, прооксидантами являются многие общепризнанные компоненты здорового образа жизни, способствующие профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе полиненасыщенные жиры, физические нагрузки и умеренные дозы алкоголя [54].

Осуществленные недавно широкомасштабные исследования позволили выявить, что применение антиоксидантов (особенно бета-каротина и витамина Е) может быть опасным для здоровья. Так, мета-анализ данных 68 исследований, включающих в совокупности более 232 000 человек, осуществленный группой исследователей под руководством Г. Бьелаковича в 2005 г. [11], показал, что употребление бета-каротина, а также витаминов А и Е ассоциируется с увеличением смертности от всех причин. Согласно данному исследованию,

долговременное потребление витамина А приводит к увеличению смертности на 16 %, бета-каротина — на 7 % и витамина Е — на 4 %.

### Кривая «доза–эффект» при использовании геропротекторов

U-образная форма кривой «доза–эффект» (от ухудшения здоровья при недостаточном уровне до оптимального функционирования при потреблении в умеренных количествах и до токсических эффектов при избыточном) обнаружена для многих жизненно важных микроэлементов [38]. Подобная форма кривой «доза–эффект» неоднократно была отмечена для многих потенциальных геропротекторов, включая антиоксиданты. Например, при добавлении в корм *D. melanogaster*, дефицитным по гену супероксиддисмутазы, препарата *Euk-8* (миметика супероксиддисмутазы) в дозах 0,1 мМ и 1 мМ средняя ПЖ самок достоверно увеличивалась в сравнении с контролем, а в дозе 10 мМ — существенно снижалась [33]. В эпидемиологических исследованиях U-образная зависимость между уровнем потребления витамина С и смертностью от инсульта была обнаружена при обследовании 34 492 постменопаузальных женщин [56]. Принимая во внимание результаты подобных исследований, можно предположить, что действие геропротекторов может быть неспецифическим и объясняться гормональными эффектами, когда эти препараты применяют в дозах, находящихся в зоне гормезисного ответа для данных субстанций.

### Заключение

Подобие геропротекторных и гормезисных эффектов позволяет предположить, что в их основе лежат сходные механизмы. Как известно, старение характеризуется неуклонным снижением адаптационных возможностей организма из-за повреждения комплексных механизмов жизнеподдержания. Стрессы умеренной силы, приводящие к гормезису, стимулируют репаративные процессы, приводя тем самым к увеличению адаптационных возможностей [47]. При рассмотрении потенциальных механизмов действия геропротекторов обычно обсуждают конкретные молекулярные, клеточные и тому подобные механизмы, которые могут обуславливать позитивные эффекты данных веществ. Однако, согласно полученным до настоящего времени данным геронтологических исследований, старение является, скорее, следствием не накопления повреждений

на уровне молекул, клеток или тканей организма, а нарушения с возрастом интегративных механизмов жизнеподдержания, например в центральной нервной системе [50]. Горметический ответ тоже, как предполагается, реализуется за счет индукции определенных интегративных механизмов [15, 39]. Увеличение при гормезисе, индуцированном мягкими стрессами разной природы, собственных гомеостатических возможностей организма, по всей видимости, может позволить ему противодействовать более сильным стрессам (включая и такой «суперстресс», как старение) [24]. Если это действительно так, использование горметического ответа и изучение его механизмов в геронтологических исследованиях может быть продуктивным при разработке эффективных средств геропротекторной коррекции и продления жизни.

## Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 1990.
3. Кольтовер В. К. Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк // Успехи геронтол. 2000. Т. 4. С. 33–40.
4. Обухова Л. К. Химические геропротекторы и проблема увеличения продолжительности жизни // Успехи химии. 1975. Т. 44. С. 1914–1925.
5. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Экспериментальные пути продления жизни. Л.: Наука, 1988.
6. Aliste A. J., Del Mastro N. L. Ascorbic acid as radiation protector on polysaccharides used in food industry // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2004. Vol. 249. P. 131–133.
7. Almstrup K., Fernandez M. F., Petersen J. H. et al. Dual effects of phytoestrogens result in U-shaped dose-response curves // Environm. Hlth Perspect. 2002. Vol. 110. P. 743–748.
8. Anisimov V. N. Life span extension and cancer risk: myths and reality // Exp. Geront. 2001. Vol. 36. P. 1101–1136.
9. Bakan V., Demirtas I., Dulger H. The antioxidant paradox or antioxidant damage // Pediat. Surg. Int. 2004. Vol. 20. P. 903.
10. Bayne A. C., Sohal R. S. Effects of superoxide dismutase/catalase mimetics on lifespan and oxidative stress resistance in the housefly *Musca domestica* // Free Radical Biol. Med. 2002. Vol. 32. P. 1229–1234.
11. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L. L. et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis // J.A.M.A. 2007. Vol. 297. P. 842–857.
12. Bonnefoy M., Drai J., Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives // Presse m.d. 2002. Vol. 31. P. 1174–1184.
13. Burger J. M., Hwangbo D. S., Corby-Harris V., Promislow D. E. The functional costs and benefits of dietary restriction in *Drosophila* // Aging Cell. 2007. Vol. 6. P. 63–71.
14. Calabrese E. J., Baldwin L. A. Hormesis as a biological hypothesis // Environm. Hlth Perspect. 1998. Vol. 106. P. 357–362.
15. Cook R., Calabrese E. The importance of hormesis to public health // Environm. Hlth Perspect. 2006. Vol. 114. P. 1631–1635.
16. Diplock A. T. Antioxidants and disease prevention // Molec. Aspects Med. 1994. Vol. 15. P. 293–376.
17. Doubal S., Klemra P. The effect of antioxidants and dietary restriction on mortality curves // Age. 1999. Vol. 22. P. 101–105.
18. Duarte T. L., Lunec J. When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C // Free Radic. Res. 2005. Vol. 39. P. 671–686.
19. Eaton D. L., Klaassen C. D. Principles of Toxicology // In: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th edn, Chapter 2 / Ed. C. D. Klaassen. New York: McGraw-Hill, 2001. P. 13–33.
20. Emanuel L. M., Obukhova L. K. Types of experimental delay in aging patterns // Exp. Geront. 1978. Vol. 13. P. 25–29.
21. Feinman S. E. Beneficial and Toxic Effects of Aspirin (Pharmacology and Toxicology). Boca Raton, Florida: RC Press, 1993.
22. Frolkis V. V., Muradian K. K. Experimental life prolongation. New York: CRC Press, 1991.
23. Gems D., Partridge L. Stress-response hormesis and aging: «that which does not kill us makes us stronger» // Cell Metab. 2008. Vol. 3. P. 200–203.
24. Goto S. Hormesis and intervention of aging: An emerging paradigm in gerontology // Geriatr. Geront. Int. 2004. Vol. 4. P. 79–80.
25. Halliwell B. The antioxidant paradox // The Lancet. 2000. Vol. 355. P. 1179–1180.
26. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Gerontol. 1956. Vol. 11. P. 298–300.
27. Harman D. Free radical theory of aging. Increasing the functional life span // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994. Vol. 717. P. 1–15.
28. Hayes D. P. Nutritional hormesis // Europ. J. clin. Nutr. 2007. Vol. 61. P. 147–159.
29. Herbert K. E., Fletcher S., Chauhan D. et al. Dietary supplementation with different vitamin C doses: no effect on oxidative DNA damage in healthy people // Europ. J. Nutr. 2006. Vol. 45. P. 97–104.
30. Izmaylov D. M., Obukhova L. K. Geroprotector efficiency depends on viability of control population: life span investigation in *D. melanogaster* // Mech. Aging Dev. 1996. Vol. 91. P. 155–164.
31. Izmaylov D. M., Obukhova L. K. Geroprotector effectiveness of melatonin: investigation of lifespan of *Drosophila melanogaster* // Mech. Aging Dev. 1999. Vol. 106. P. 233–240.
32. Le Bourg E., Rattan S. I. S. Hormesis and aging: What's the deal? // In: Mild Stress and Healthy Aging. Eds. Eric Le Bourg and Suresh I. S. Rattan. Netherlands: Springer, 2008. P. 1–4.
33. Magwere T., West M., Riyahi K. et al. The effects of exogenous antioxidants on lifespan and oxidative stress resistance in *Drosophila melanogaster* // Mech. Aging Dev. 2006. Vol. 127. P. 356–370.
34. Maiorino M., Zamburim A., Roveri A., Ursini F. Prooxidant role of vitamin E in copper induced lipid peroxidation // FEBS Lett. 1993. Vol. 330. P. 174–176.
35. Masoro E. Overview of caloric restriction and ageing // Mech. Aging Dev. 2005. Vol. 126. P. 913–922.
36. Mattson M. P. Hormesis and disease resistance: activation of cellular stress response pathways // Hum. Exp. Toxicol. 2008. Vol. 27. P. 155–162.
37. Melov S., Ravenscroft J., Malik S. et al. Extension of lifespan with superoxide dismutase/catalase mimetics // Science. 2000. Vol. 289. P. 1567–1569.
38. Mertz W. The essential trace elements // Science. 1981. Vol. 213. P. 580–583.
39. Minois N. Longevity and aging: beneficial effects of exposure to mild stress // Biogerontology. 2000. Vol. 1. P. 15–29.
40. Nakaidze N. Sh., Obukhova L. K., Smirnov L. D., Akifyev A. P. Influence of the geroprotector 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine hydrochloride on the lifetime of *Drosophila*

*melanogaster* // Biol. Bull. Acad. Sci. USSR. 1978. Vol. 5. P. 505–508.

41. Neafsey P. J. Longevity hormesis. A review // Mech. Aging Dev. 1990. Vol. 51. P. 1–31.

42. Neafsey P. J., Boxenbaum H., Ciraulo D. A., Fournier D. J. A Gompertz age-specific mortality rate model of aging, hormesis, and toxicity: dose-response studies // Drug Metab. Rev. 1989. Vol. 20. P. 111–150.

43. Olshansky S. J., Hayflick L., Carnes B. A. No truth to the fountain of youth // Sci. Amer. 2002. Vol. 286. P. 92–95.

44. Osseni R. A., Rat P., Bogdan A. et al. Evidence of prooxidant and antioxidant action of melatonin on human liver cell line HepG2 // Life Sci. 2000. Vol. 68. P. 387–399.

45. Parsons P. A. Caloric restriction, metabolic efficiency and hormesis // Hum. Exp. Toxicol. 2000. Vol. 19. P. 345–347.

46. Phillips T., Leeuwenburgh Ch. Lifelong aspirin supplementation as a means to extending life span // Rejuvenat. Res. 2004. Vol. 7. P. 243–252.

47. Rattan S. I. S. Hormetic interventions in aging // J. Pharmacol. Toxicol. 2008. Vol. 3. P. 27–40.

48. Sacher G. A. Life table modification and life prolongation // In: Handbook of the biology of aging / Eds. C. E. Finch and L. Hayflick. New York: Van Nostrand-Reinhold, 1977. P. 582–638.

49. Sacher G. A., Trucco E. A Theory of the improved performance and survival produced by small doses of radiations and

other poisons // In: Biological Aspects of Aging / Ed. N. W. Shock. New York: Columbia University Press, 1962. P. 244–251.

50. Shock N. W. Systems Integration // In: Handbook of the Biology of Aging / Eds C. E. Finch and L. Hayflick. New York: Van Nostrand Reinhold, 1977. P. 639–665.

51. Spindler S. R. caloric restriction, longevity and the search for authentic anti-aging drugs // In: Anti-aging therapy for plastic surgery / Eds B. Kinney and J. Carraway. St. Louis: Quality Medical Publishing Inc, 2003. P. 63–72.

52. Vaiserman A. M. Irradiation and hormesis // In: Mild stress and healthy aging: Applying hormesis in aging research and interventions / Eds E. Le Bourg and S. I. S. Rattan. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2008. P. 21–41.

53. Weber H., Miquel J. Antioxidant supplementation and longevity // In: Nutritional aspects of aging / Ed L. H. Chen. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1986. P. 2–49.

54. Williams K. J., Fisher E. A. Oxidation, lipoproteins, and atherosclerosis: which is wrong, the antioxidants or the theory? // Curr. Opin. Clinical Nutr. & Metabolic Care. 2005. Vol. 8. P. 139–146.

55. Yeh S. L., Hu M. L. Antioxidant and pro-oxidant effects of lycopene in comparison with beta-carotene on oxidant-induced damage in Hs68 cells // J. Nutr. Biochem. 2000. Vol. 11. P. 548–554.

56. Yochum L. A., Folsom A. R., Kushi L. H. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women // Amer. J. clin. Nutr. 2000. Vol. 72. P. 476–483.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 4. P. 564–569

A. M. Vaiserman

#### GEROPROTECTORS: SPECIFIC ACTION OR HORMESIS?

Institute of Gerontology, 67 Vyshgorodskaya ul., Kiev 04114, Ukraine; e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

In recent years, a number of nutrients and chemicals including antioxidants, vitamins, and hormones are widely advertised as «anti-aging» drugs («geroprotectors»). It is usually believed that life-extending capacity of geroprotectors may be attributed to their specific anti-aging mechanisms, even without solid scientific evidence. Induction of the hormetic adaptive response in stressed organisms could be alternative explanation. The evidence that life-extending effects of anti-aging drugs may be due to hormetic-like response is discussed in this analytic review.

**Key words:** *geroprotectors, hormesis, life extension*