

© В.А.Чистяков, Д.С.Цветков, Е.В.Празднова, И.Б.Чистякова, 2013
УДК 616.61-036.88

В.А. Чистяков^{1,2}, Д.С. Цветков¹, Е.В. Празднова², И.Б. Чистякова²

КОНЦЕПЦИЯ ФЕНОПТОЗА И СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД В НЕФРОЛОГИИ

V.A. Chistyakov, D.S. Tsvetkov, E.V. Prazdnova, I.B. Chistyakova

THE PHENOPTOSIS CONCEPT AND SYSTEMIC APPROACH IN NEPHROLOGY

¹Центральная научно-исследовательская лаборатория Ростовского государственного медицинского университета, ²Научно-исследовательский институт биологии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

Стабильное существование сложных самоорганизующихся систем поддерживается сетью обратных связей, подающих информацию с «выхода» системы в ее управляющие структуры. С кибернетической точки зрения выделительная система представляет собой «выход» метаболической сети человека. Поэтому нефрологические аспекты системной медицины требуют особого внимания. Согласно концепции феноптоза, эффективное существование биологических сообществ зачастую поддерживается работой механизмов, ослабляющих либо уничтожающих отдельных особей. Системным проявлением работы феноптозных механизмов является возрастное увеличение частоты и тяжести патологии различных систем органов, в том числе и заболеваний почек. Ключевым элементом большинства феноптозных процессов является усиление генерации активных форм кислорода митохондриями. Использование митохондриально-направленных антиоксидантов (ионов Скулачева с антиоксидантной нагрузкой – SkQ) позволяет «отключать» такие механизмы, уменьшая митохондриальный окислительный стресс. При этом улучшается течение острого почечного повреждения, индуцируемого острой ишемией. Заметно снижается смертность лабораторных животных. При будущих клинических испытаниях пероральных форм SkQ можно ожидать системного терапевтического эффекта в лечении почечной патологии.

Ключевые слова: феноптоз, активные формы кислорода (АФК), ионы Скулачева, окислительный стресс, ишемия, почки, нефропатия, гломерулонефрит.

ABSTRACT

Stable existence of complex self-organizing systems is supported by a network of feedback that submit information from the “output” of the system to its control elements. From the cybernetic point of view the excretory system is a “way out” of human metabolic network. Therefore, nephrological aspects of systemic medicine require a special attention. According to the concept of phenoptosis, effective existence of biological communities is often supported by mechanisms of weakening or destroy of individuals. Systemic manifestation of phenoptosis mechanisms is an age related increase of frequency and severity of abnormalities, including kidney diseases. A key element of most phenoptosis processes is increased generation of reactive oxygen species by mitochondria. Using of mitochondria-targeted antioxidants (Skulachev ions with antioxidant load - SkQ) allows to “turn off” such mechanisms, reducing mitochondrial oxidative stress. At the same time the course of acute renal injury induced by acute ischemia improves. Mortality of laboratory animals significantly decreases. For future clinical trials of SkQ oral dosage forms a systemic therapeutic effect in the treatment of renal disease could be expected.

Key words: phenoptosis, reactive oxygen species (ROS), Skulachev ions, oxidative stress, ischemia, kidney, nephropathy, glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

В современной биомедицине существует необходимость развития новых подходов, рассматривающих организм в качестве интегрированной системы. Стабильное существование сложных самоорганизующихся систем поддерживается сетью обратных связей, подающих информацию с «выхода» системы в ее управляющие структуры [1–6]. Стабильность такого информационного потока важна для гармоничной работы всей системы. С кибернетической точки зрения мочевыделительная

система представляет собой «выход» метаболической сети человека. Поэтому нефрологические аспекты системной медицины требуют особого внимания.

Системный подход к любой проблеме включает в себя, прежде всего, формирование ключевой концепции, которая определяет методологию поиска единства в чрезвычайно многообразных феноменах, характерных для живых систем. В настоящее время большинство специалистов основываются на представлении о том, что болезнь развивается в результате достаточно сильного внешнего воздействия. Если адаптационные возможности организма велики по сравнению с силой воздей-

Чистяков В.А. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростовский государственный медицинский университет, Центральная научно-исследовательская лаборатория. Тел. 8 (863) 201-44-32 E-mail: vladimirchi@yandex.ru

ствия, болезнь завершается выздоровлением, если невелики – больной умирает. В остальных случаях развивается хроническое заболевание. Главная задача терапии – снижение уровня деструктивного воздействия или усиление способности организма сопротивляться заболеванию. Данная концепция кажется очевидной. Однако существуют значительное число данных, убеждающих в том, что она нуждается если не в пересмотре, то в существенном дополнении. С возрастом растет активность работы генетических программ, целью которых является разрушение организма.

Одним из следствий этого является то, что подавляющее большинство современных препаратов – это «выключатели» (блокаторы) сигнальных и метаболических путей. Пример таких «выключателей» – блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (прямые ингибиторы ренина; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; блокаторы рецепторов к ангиотензину и т. д.). Эти вещества используются с универсальными целями как для достижения гипотензивного эффекта, так и с органопротективной целью в кардиологии и нефрологии, поскольку именно гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений [7]. Интересно, что, несмотря на все усилия, снизить риск развития сердечно-сосудистых событий и общей смертности с помощью вышеназванных блокаторов удалось не более чем на 30%. Современная лекарственная терапия, хотя и способна затормозить темпы прогрессирования хронической болезни почек или патологию сердечно-сосудистой системы, не дает возможности нивелировать или остановить данный процесс. С точки зрения общей теории систем, такой результат вполне ожидаем, если иметь в виду, что существующие блокаторы отключают лишь терминальные элементы системы саморазрушения (см. ниже).

Возникновение концепции феноптоза

Современные представления о механизмах саморазрушения особей и их роли в поддержании жизни живых сообществ сфокусированы в концепции феноптоза. Феноптоз – это генетически запрограммированная смерть организма [8]. Концепция феноптоза подробно рассмотрена в ряде обзоров, выводы которых основаны на значительном числе экспериментальных работ [9–12]. Задача данной статьи – анализ перспектив применения развиваемой в рамках данного теоретического направления методологии для разработки новых подходов к лечению заболеваний почек.

Термин «феноптоз» был сконструирован по аналогии с термином «апоптоз» в 1997 году известным литературоведом М.Л. Гаспаровым [11].

Идея о необходимости формулировки термина, который станет «центром кристаллизации» для концепции, учитывающей важность механизмов самоликвидации индивидуумов для выживания видов, принадлежит известному российскому биохимику В.П. Скулачеву. Ее появление было вызвано интересом ученого к биологии старения. Существовала необходимость обосновать возможность того, что старение человека является не следствием накопления случайных поломок, но результатом работы специальной генетической программы, последовательно уменьшающей жизнеспособность особи с возрастом, т.е. осуществляющей «медленный феноптоз». Такую точку зрения можно назвать оптимистической, поскольку существование любой программы предполагает возможность ее отключения [8]. Наиболее полная на сегодняшний день систематизация феноменов запрограммированной гибели живых форм проведена Либертини [13]. Им, а также рядом других авторов [11,14,15] показано, что медленное старение, характерное для человека, – это лишь один из вариантов организации саморазрушения особей. В природе существует целый спектр различающихся по скорости феноптоза видов. Один из флангов этого спектра занимают виды с нулевой скоростью феноптоза. У этих нестареющих (но не бессмертных) форм программа феноптоза отключена, и, как следствие, выживаемость особей не уменьшается с возрастом. В их числе такие высокоорганизованные формы, как крупные киты, общественное млекопитающее голый землекоп, птицы альбатрос и ворон, ряд других позвоночных и беспозвоночных. На противоположном фланге виды, представители которых угасают по биологическим меркам практически мгновенно. В их числе одноклеточные организмы, у которых феноптоз тождествен апоптозу; беспозвоночные, у которых самцы погибают непосредственно после полового акта [11]. Различные формы феноптоза можно наблюдать не только среди представителей систематических групп, но и у отдельных видов. Так, помимо программы старения, работающей у всех людей, жизнь человека способны прерывать многочисленные программы быстрого феноптоза. Наиболее известная из них – септический шок, при котором смерть наступает в результате гиперответа иммунной системы на микробные антигены.

Анализ накопившихся к настоящему моменту фактов убеждает в том, что существование механизмов, смертельных для отдельных особей, но

полезных для их сообществ, является биологической нормой, а не суммой отдельных курьезов. В.П. Скулачевым, на основании накопленных фактов, был сформулирован «самурайский закон биологии», который утверждает, что «лучше умереть, чем ошибиться» или, в развернутой форме: «Сложные биологические системы снабжены программами самоликвидации, которые активируются, когда данная система оказывается опасной для любой другой системы, занимающей более высокое положение в биологической иерархии» [16]. Гипотетическое объяснение высокой распространенности в природе именно медленного феноптоза подробно освещено в работах [9–11]. Коротко – постепенное снижение жизнеспособности способствует закреплению в генофонде популяции генов, дающих системные адаптивные преимущества, которые проявляются, несмотря на общее ослабление жизненных функций. В частности, согласно гипотезе Скулачева, ослабление с возрастом физических способностей видов-жертв может дать возможность особям с более активным интеллектом оставить больше потомства.

Наиболее привлекательные в практическом смысле результаты исследования явлений феноптоза относятся к биохимии. Анализ накопленных в начале XXI века фактов показал, что инструментом для реализации самурайского закона биологии, своеобразным биохимическим ножом «кусунгобу», в подавляющем большинстве случаев является активация одно- и двухэлектронного восстановления кислорода в митохондриях, которое ведет к усилению генерации активных форм кислорода (АФК) [16].

Авторство идеи о ключевой роли АФК в старении принадлежит Харману [17]. Однако принципиальное отличие «свободно-радикального» паттерна концепции феноптоза от хармановского варианта свободно-радикальной теории старения состоит в том, что генерация АФК по Скулачеву – это лишь один из цепей сигналов, ведущих к падению клеточности органов и тканей и, как следствие, адаптивных возможностей стареющего организма.

В своем последнем обзоре [11] В.П. Скулачев выделяет следующие последовательные шаги в развитии программ старения:

1. Сигнал от невыявленного пока универсального биологического хронометра.
2. Повышение уровня АФК в митохондриях.
3. Стимуляция апоптоза посредством АФК, что ведет к превышению скорости апоптоза над скоростью пролиферации.
4. Уменьшение количества клеток в органах.
5. Ослабление функций организма.

В данной схеме на платформе концепции феноптоза интегрированы свободно-радикальная теория старения Хармана и выдвинутая выдающимся физиком Лео Сциллардом [18] гипотеза об определяющей роли потери клеточности постмитотических тканей в старении.

Митохондриальные лекарства как «выключатели» феноптоза

Из вышеприведенной схемы видно, что наиболее эффективна остановка программы феноптоза (старения) на ранних стадиях. Вмешательство в работу «биохронометра» если и возможно, то опасно в связи с тем, что этот предполагаемый механизм регулирует не только старение, но и другие организованные во времени процессы. Логический анализ позволяет предположить, что универсальным средством прерывания цепи феноптозных сигналов может быть антиоксидант, специфично снижающий скорость генерации АФК и содержание поврежденных ими биомолекул в митохондриях.

Митохондриальная направленность воздействия важна также в связи с тем, что на введение экзогенных антиоксидантов как клетки, так и организм в целом обычно отвечают снижением выработки эндогенных антиоксидантов либо запуском механизмов, разрушающих вводимые вещества [9].

Работа средства доставки антиоксидантов в митохондрии основана на использовании трансмембранной разницы потенциалов, создаваемой в результате работы цепи переноса электронов. Методология конструирования «молекулярных электровозов» – липофильных органических катионов была разработана Скулачевым, Либерманом и соавторами еще в конце 60-х годов прошлого века. Позже по предложению американского биохимика Д. Грина такие молекулы были названы ионами Скулачева. История неудачных попыток Мерфи [9] создания ионов Скулачева с антиоксидантной нагрузкой и удачных испытаний первых конструкций с высокой антиоксидантной и низкой прооксидантной активностью, названных SkQ1 (10-(6'-пластохинонил)децилтрифенилфосфоний) и SkQR1 [10-(6'-пластохинонил)децилпродамин-19] подробно описаны в работах [9, 11, 19]. Как следует из названия, самое эффективное, как протектор от АФК, соединение SkQ1 представляет собой «молекулярный электровоз» трифенилфосфоний, к которому при помощи углеводородного линкера присоединен растительный антиоксидант пластохинон.

Свойства ионов Скулачева с антиоксидантной нагрузкой изучали путем последовательного при-

менения моделей с возрастающей сложностью [11]. На первом этапе работ были синтезированы ряд соединений, различающихся по катионному фрагменту молекулы. Были использованы, помимо фосфония, соединения с ионизованным атомом азота – такие как метилкарнитин (SkQ2M), трибутиламмоний (SkQ4), родамин 6G (SkQR1) и др. Большая часть опытов *in vitro* проводилась с использованием технологии бислойных липидных мембран (БЛМ). В этих опытах было обнаружено, что липофильные катионы SkQ1, SkQR1 и TPP (трифенилдодецилфосфоний, являющийся аналогом SkQ без хинона) способны транспортировать через мембрану протонированные жирные кислоты, осуществляя мягкое разобщение дыхания и синтеза АТФ и снижая таким образом уровень генерации АФК через уменьшение трансмембранного потенциала [20].

Для дальнейшей работы были выбраны SkQ1, SkQR1 и SkQ3 [9]. Подтверждение их эффективности в качестве средства для отключения программ фенотоза было получено на следующем этапе работ – в опытах *in vivo*. При введении производных SkQ лабораторным животным было обнаружено, что в опытной группе, в отличие от контрольной, не наблюдается либо незначительно выражены ряд физиологических признаков старения. К таковым признакам относились: инволюция тимуса, остеопороз, поседение, облысение, потеря вибрисс, замедление заживления ран, саркопения, увеличение левого желудочка сердца, исчезновение эстральных циклов у самок и полового влечения, равно как и исследовательского рефлекса у самцов.

Столь широкий спектр регистрируемых эффектов свидетельствует о системном эффекте соединений группы SkQ. Данные показывают, что по системности действия данный химический геропротектор превосходит ограничение калорийности питания.

Подробный анализ всего массива полученных данных представлен в обзорах [11–12].

Рассмотрим подробнее те результаты, которые свидетельствуют об увеличении продолжительности жизни и характеризуют интегральный адаптивный эффект соединений группы SkQ.

Для SkQ1 был продемонстрирован геропротекторный эффект, проявляющийся для широкого спектра живых организмов. Было отмечено повышение продолжительности жизни столь разнообразного ряда организмов, как гриб *Podospora anserina*, ракообразное *Ceriodaphnia*, насекомое *Drosophila melanogaster*, рыба *Nothobranchius furzeri*, а также млекопитающих (мышей, слепушо-

нок и хомячков). Данные, полученные в опытах на грызунах, анализируются в работе [21]. У мышей линии SHR, содержащихся в нестерильном виварии, средняя продолжительность жизни (ПЖ) увеличилась примерно в два раза. В стерильном виварии как для мышей SHR, так и для мышей-долгожителей линии 129/sv существенное продление жизни зарегистрировано не было, однако же, мыши, получавшие препарат, выглядели моложе контрольных животных и проявляли значительно меньше физиологических признаков старения даже в опытах, не выявивших различий по средней продолжительности, вплоть до самой смерти.

Интерпретируя данные эффекты, стоит вспомнить правило, на существование которого указывал С.П. Маслов: «...любая существенная биологическая функция реализуется несколькими достаточно независимыми механизмами» (цит. по [9]). Блок фенотозной программы, который, гипотетически, отключается под действием SkQ, по-видимому, ответствен за развитие комплекса явлений, сопутствующих так называемой старческой дряхлости. В связи с вышесказанным, необходимо рассмотреть вопрос о том, в какой степени SkQ1 или его аналоги могут служить универсальным, системным средством для лечения возрастных болезней.

Наиболее подробно изучена терапевтическая активность SkQ1 в отношении заболеваний глаз [22, 23]. Капли на основе этого препарата под названием «Визомитин» с 2012 г. разрешены в России для лечения синдрома сухого глаза [24]. Метаболизм глаза в определенной мере изолирован от общеорганизменных систем гомеостаза гематоокулярным барьером. Поэтому апробация новых терапевтических подходов именно в офтальмологии позволяет, с одной стороны, свести к минимуму возможные непредсказуемые побочные эффекты, а с другой стороны – при этом не могут проявиться наиболее интересные феномены системной терапии.

Применение в нефрологии

Почка – один из самых «открытых» для фармакологических взаимодействий с регуляторными системами органов. Повреждения почек могут быть ключевым морфологическим элементом «общеорганизменной» работы фенотозных программ. Поэтому нефрологические результаты исследований SkQ требуют особенно тщательного анализа.

Известно, что острое повреждение почек увеличивает риск смертности при любых заболеваниях на 15–60% [25]. С 2002 года концепция хронической болезни почек была введена в практическую медицину. Проведенные за прошедшие годы на-

блюдения показали, что независимо от причины, приводящей к возникновению почечной дисфункции, и смертность, и количество госпитализаций больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями взаимосвязаны с уровнем снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При СКФ 30–44 мл/мин риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 4,76%; при СКФ 15–29 мл/мин – 11,36%; при СКФ <15 мл/мин – 14,14% [26]. Фактически не доживают до терминальной стадии почечной недостаточности и проведения заместительной почечной терапии около 45% пациентов с 4 стадией ХБП. Эти больные умирают от сопутствующих заболеваний, сигналом к неблагоприятному течению которых является почечная недостаточность [27].

Патология почек запускает окислительный стресс, который, в свою очередь, стимулирует развитие процессов атеросклероза. Реальность участия такого механизма в развитии патологии подтверждается положительным влиянием терапии статинами на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП [28, 29]. Как известно, статины – это одна из основных групп препаратов для лечения атеросклероза. Ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез липопротеинов низкой плотности, эти лекарства действуют на финальные стадии процесса, и поэтому их влияние на конечный исход не так эффективно, как если бы отключали его начальные стадии.

Доказательством того, что повреждение почки может быть запрограммированным процессом, служит единство патоморфологических феноменов в почечной ткани. Многие иммунопатологические состояния, например, Ig-A нефропатия и пурпура Шенляйна–Геноха, имеют сходную патогистологическую картину мезангиопролиферативного гломерулонефрита. Для быстропрогрессирующих форм гломерулонефритов характерна картина фиброзно-клеточных полулуний. Диабетическая нефропатия и нодулярный склероз очень сходны с парапротеинемическими гемобластомами (болезнями накопления легких цепей, миеломной болезнью), общность морфологии которых обусловлена отложением аномальных белков, ведущих к развитию нодулярного склероза, т.е. нефросклероз становится результатом патологических изменений самой различной природы.

То же самое характерно и для артериальной гипертензии. В случае вовлечения почечной ткани данная патология морфологически заканчивается развитием фиброза. Таким образом, в результате целого ряда разнородных процессов из высоко-

дифференцированных клеток нефрона получается низкодифференцированная, низкоспециализированная соединительная ткань. Причем процесс нефросклероза становится тем интенсивнее, чем меньшее количество функционирующих нефронов остается [30]. Можно предположить, что первый этап почечного механизма ускорения программы фенотипа – поражение почек с развитием нефросклероза, второй – многократное повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний за счет ассоциированной патологии почек.

Хроническое воспаление и развивающаяся клубочковая гипертензия сопровождаются выраженным окислительным стрессом и активацией РААС как основного патофизиологического феномена. Ингибиторы РААС (прямые ингибиторы ренина; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; блокаторы рецепторов к ангиотензину), как нефропротекторы, действуют на конечный этап развития хронической болезни почек и в связи с этим имеют ограниченный эффект – торможение скорости прогрессирования почечной недостаточности.

Как уже упоминалось выше, ключевым моментом развития фенотипа является усиление генерации АФК митохондриями. Существуют ряд доказательств важности этих процессов в инициации диабетической нефропатии [31], посттрансплантационной нефропатии [32], других нозологических единицах, ведущих к развитию хронической болезни почек [33].

Группой Зорова, работающей в рамках биомедицинского проекта по исследованию ионов Скулачева, получены результаты, свидетельствующие как о важности митохондриальной гиперпродукции АФК при почечной патологии, так и о том, что ее коррекция – весьма перспективный путь терапии. По данным работ Зорова и соавт. [34], препараты SkQ1 и SkQR1, снижая уровень генерации митохондриальных АФУ, улучшают течение индуцируемого острой ишемией острого повреждения почек. При этом смертность лабораторных животных заметно снижается.

Ишемия/реперфузия идентифицируется при большинстве хронических заболеваний и является одним наиболее распространенных патологических феноменов. В исследованиях Зорова и соавт. [35] воспроизводилась острая ишемия. Однако мы полагаем, что по их результатам можно ожидать положительного эффекта от введения ионов Скулачева и при хронических ишемических повреждениях, т.е. при большинстве неинфекционных заболеваний. Таким образом, при будущих клинических испы-

таниях пероральной формы SkQ вполне вероятно терапевтический эффект при лечении почечной патологии.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования РФ (проекты № 4.5835.2011 и 4.5888.2011, грант ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, соглашение № 8108) и Министерства здравоохранения РФ (проект «Исследование механизмов и поиск путей коррекции токсических эффектов терапии неврологической патологии нестероидными противовоспалительными препаратами»).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. von Bertalanffy L. The Theory of Open Systems in Physics and Biology. *Science*, 1950; 111 (2872): 23-29
2. von Bertalanffy L. General system theory, a new approach to unity of science. 6. Towards a physical theory of organic teleology, feedback and dynamics. *Hum Biol.* 1951; 23(4):346-361
3. Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol.* 1961; 3:318-356
4. Дильман ВМ. *Большие биологические часы (введение в интегральную медицину)*. Знание, М., 1982; 208 с
5. Dilman VM. Three models of medicine. (An integrated theory of aging and age-associated diseases). *Med Hypotheses*. 1984; 15(2):185-208
6. Dilman VM. Four models of medicine: mechanisms of aging and conditions promoting cancer development. *Ann N Y Acad Sci.* 1988; 521:226-7
7. von Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012; 33(16):2088-2097
8. Скулачев ВП. Старение организма особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование концепции Вейсмана. *Биохимия*. 1997; 62 (11): С. 1369 – 1399
9. Скулачев ВП. Попытка биохимиков атаковать проблему старения: «Мегапроект» по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы. *Биохимия*. 2007; 72(12): 1572 – 1586.
10. Скулачев ВП. Как отменить программу старения тела? *Журнал общей химии*. 2010. 80(7): 1523-1541
11. Скулачев ВП. Что такое «феноптоз» и как с ним бороться? *Биохимия*. 2012; 77(7): 827-846
12. Skulachev VP. Aging as a particular case of phenoptosis, the programmed death of an organism (a response to Kirkwood and Melov «On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history»). *Aging (Albany NY)*. 2011; 3(11):1120-1123
13. Либертини Дж. Классификация явлений феноптоза. *Биохимия*. 2012; 77(7):707-715
14. Миттельдорф Дж. Дж. Адаптивное старение к контексте эволюционной теории. *Биохимия*. 2012; 77(7):716-25.
15. Голдсмит Т.К. О противоречиях теорий запрограммированного и незапрограммированного старения: обзор. *Биохимия*. 2012; 77(7):729-732
16. Skulachev V.P. *In Model Systems in Aging* (Nystrom, T., and Osiewacz, HD, eds), Springer_Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003; 191–238
17. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol* 1956; 11 (3), 298–300
18. Scilard L. On the nature of the aging process. *Proc. nat Acad. Sci. USA*. 1959; 45:30-45
19. Антоненко ЮН, Аветисян АВ, Бакеева ЛЕ и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Катионные производные пластохинона: синтез и исследование in vitro. *Биохимия*. 2008; 73 (12):1273-1287
20. Severin FF, Severina II, Antonenko YN et al. Penetrating cation/fatty acid anion pair as a mitochondria-targeted protonophore. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(2):663-668
21. Anisimov VN, Egorov MV, Krasilshchikova MS et al. Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on lifespan of rodents. *Aging (Albany NY)*. 2011; 3(11):1110-1119
22. Skulachev M. et al. Mitochondrial-targeted plastoquinone derivatives. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Curr Drug Targets*. 2011; 12(6):800-826
23. Сапрунова ВБ, Лелекова МА, Колосова НГ, Бакеева ЛЕ. SkQ1 замедляет развитие зависимых от возраста деструктивных процессов в сетчатке и сосудистом слое глаз Wistar и OXYS. *Биохимия*. 2012; 77(6):796-808
24. Яни ЕВ, Катаргина ЛА, Чеснокова НБ и др. Первый опыт использования препарата «Визомитин» в терапии «сухого глаза». *Практическая медицина*. 2012; 1 (59): 134-137
25. Srisawat N, Hoste EE, Kellum J.A. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010; 29: 300–307
26. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-1305
27. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM et al. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663
28. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL et al. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157:251–262
29. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD. et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157:263–275
30. Hill G.S. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008; 7(3):266-270
31. Stanton R.C. Oxidative stress and diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2011; 11(4):330-336
32. Djamali A. Oxidative stress as a common pathway to chronic tubulointerstitial injury in kidney allografts. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(2):445-455
33. Swaminathan S, Shah SV. Novel approaches targeted toward oxidative stress for the treatment of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(2):143-148
34. Бакеева ЛЕ, Барсков ИВ, Егоров МВ. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Терapiя некоторых старческих патологий, опосредованных АФК (сердечной аритмии, инфарктов сердца и почки и инсульта головного мозга). *Биохимия* 2008; 73(12):1288-1299
35. Зоров ДВ, Плотников ЕИ и др. Феноптозная проблема: от чего гибнет организм? Уроки по печеночной недостаточности. *Биохимия* 2012; 77(7):742-753

Поступила в редакцию 19.06.2013 г.
Принята в печать 04.09.2013 г.