

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-теоретический журнал • Основан в 1955 г. • Выходит 1 раз в 2 месяца

Том 30, № 1, 1984

Январь — февраль

Киев Наукова думка

УДК 612.6

Н. М. Эмануэль

АНТИОКСИДАНТЫ И УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

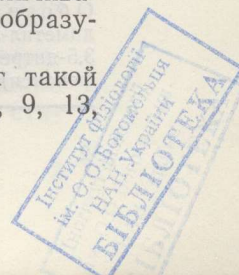
Поиск химических средств, оказывающих влияние на скорость старения живых организмов, и изучение механизмов их взаимодействия с важнейшими компонентами клетки позволяют подойти к разработке рациональных способов продления жизни. До настоящего времени эти вопросы относятся к категории сложных и малоисследованных проблем биологии старения.

Старение живых организмов можно рассматривать как накопление различных повреждений на всех уровнях организации живого. Эти повреждения возникают при случайных нарушениях биохимических процессов, протекающих в клетках, а также при действии внешних — физических и химических факторов. Среди прочих причин возникновения этих повреждений немаловажную роль играют свободно-радикальные процессы.

В клетках и тканях живых организмов при их нормальном функционировании обнаружены к настоящему моменту свободнорадикальные частицы двух типов. К первому относятся метаболически активные парамагнитные центры, определяемые с помощью метода ЭПР, в основном, в митохондриях и микросомах: семихинонные формы коферментов — флавинов и убихинонов, цитохром Р-450, гемопротейны, комплексы, содержащие медь, марганец, молибден и входящие в большинстве случаев в активные центры ферментов. Существенным при изучении механизма старения является установление роли свободных радикалов, возникающих при неферментативном восстановлении кислорода, таких, как гидроксил $\cdot\text{OH}$, супероксид-ион кислорода O_2^- и пероксидные радикалы $\text{RO}_2\cdot$ при перекисном окислении липидов.

При старении снижается эффективность защитных систем организма, контролирующих интенсивность перекисного окисления липидов: уменьшается содержание природных антиоксидантов, увеличивается количество молекул разрушающих перекиси ферментов, образующихся в неактивной форме [5, 7, 9, 13, 21].

Установлено, что синтетические антиоксиданты проявляют такой же биологический эффект, как природные антиоксиданты [2, 9, 13].



21]. Этот факт, а также представление о возрастающей при старении повреждающей роли свободных радикалов послужили основанием для того, чтобы использовать малотоксичные синтетические антиоксиданты в качестве препаратов, увеличивающих продолжительность жизни.

В течение последнего десятилетия в нашей лаборатории изучали возможности замедления старения экспериментальных животных синтетическими антиоксидантами и молекулярные механизмы их действия. Сведения об эффективности некоторых препаратов приведены в табл. 1.

Методика. Опыты проводили на мышах разных линий. Препараты вводили с пищей или питьевой водой ежедневно, начиная с 2—3 или 8—9 мес жизни животного. Подобранные на основании специальных критериев оптимальные дозы составляли: для 3-оксипиридина (3-ОП) — 75—200; этидина — 100—300; амбунола — 20—40 и препарата С-1 — 30—100 мг/кг массы животного. Применение антиоксидантов не оказывало влияния на скорость роста молодых мышей и возрастное изменение веса тела. Одновременно с опытом на выживание в тех же условиях изучали различные биохимические, биохимические и физиологические изменения при старении у интактных животных и при воздействии синтетическими антиоксидантами (табл. 3). Было установлено, что результат воздействия зависит от многих факторов: от механизма биологического действия и дозы препарата, от линии, пола и возраста животных.

Таблица 1. Влияние антиоксидантов на продолжительность жизни мышей

Препарат, доза в мг/кг	Формула препарата	Линия, возраст, кол-во мышей	Продолжительность жизни, мес	
			средняя $\pm$ ст. ошибка	максимальная
контроль		SHK, 2 мес		
*3-ОП, 150		119	13,0 $\pm$ 0,7	25,0
		113	17,3 $\pm$ 0,8	28,2
			$p < 0,02$	
контроль		SHK, **8—		
3-ОП, 200		8,5 мес	15,0 $\pm$ 0,62	19,0
		156	18,8 $\pm$ 0,54	29,6
			$p < 0,02$	
контроль		C3HA, 2 мес		
3-ОП, 150		170	21,9 $\pm$ 0,75	32,0
		90	27,05 $\pm$ 0,81	41,2
			$p < 0,002$	
контроль		C3HA, **9 мес		
этидин, 175		100	19,8 $\pm$ 0,42	28,0
		50	24,0 $\pm$ 0,76	35,0
			$p < 0,01$	
контроль		(CBA $\times$ C57BL) _F ₁		
амбунол, 20		3 мес		
		100	26,4 $\pm$ 0,52	34,0
		100	27,4 $\pm$ 0,50	33,0
контроль		3 мес		
C-1, 50				
		3 мес		
		CBA, 100	21,8 $\pm$ 0,93	32,0
		75	22,9 $\pm$ 0,89	33,0

* — среднее из двух опытов; ** — линии, находившиеся до опыта в составе племенной группы, имеют меньшую продолжительность жизни [31].
Обозначения. 3-ОП — хлоргидрат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина; этидин — 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин [17]; амбунол — хлоргидрат 4-окси-3,5-дитрет-бутил-N,N-(β-оксиэтил)-бензиламина [3]; С-1 — диметил-ди-(*n*-фениламинофеноксид)-силан [1].

Результаты и

рых использовали увеличение средней 25—30 %, удлинении воздействие приводило к изменениям кривой выживания животных, которые в первом приближении группы: «короткожи Геропротекторы по- ных этих подгрупп, личным является х ных кривых выжива

I. Если длител группы возрастает увеличиваются и

Рис. 1. Различные тип наблюдаемые в экспери агентами, уменьш: 1 — контроль, 2 —

продолжительность вправо (рис. 1, а).

II. Воздействие «долгоживущих» жи продолжительность

вид, показанный на

III. Если удлин а величина максимал

вые имеют вид, пр этом возрастает, но увеличивается.

Деление подопы основной для классифи

щих время жизни жи

В случае коротко го антиоксиданта 3-С

выживания вправо с группы (рис. 2, а).

няется: как в контро 6,2 % мес⁻¹. Таким с

типу, т. е. препарат кое же смещение кр

роста и развития кры ших работах [13, 15,

нии увеличение продо счет удлинения латен

Для мышей долг выживания иной (рис

мес после начала оп нение вида распредел

средней скорости смер продолжительность жи

максимальная — на 28,

Антиоксидант этид биологическая активно

ского синтеза АН Лат протекторные свойства

его к рациону, начиная

Результаты и обсуждение. Из табл. 1 видно, что в опытах, в которых использовали мышей линий SHK и СЗНА, получено достоверное увеличение средней продолжительности жизни и значительное — на 25—30 %, удлинение максимального времени жизни. Одно и то же воздействие приводило у мышей разных линий к различным изменениям кривой выживания по сравнению с контрольной группой. Группу животных, которую берут для установления кривой выживания, в первом приближении можно разделить на подгруппы: «короткоживущих» и «долгоживущих». Геропротекторы по-разному влияют на животных этих подгрупп, и в соответствии с этим различным является характер изменения суммарных кривых выживания [20, 22].

I. Если длительность жизни всех членов группы возрастает на одну и ту же величину, увеличиваются и средняя, и максимальная

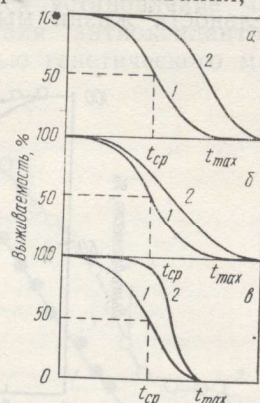


Рис. 1. Различные типы изменения кривой выживания, наблюдаемые в эксперименте при действии на организм агентами, уменьшающими скорость старения:

1 — контроль, 2 — действие геропротектора [22].

продолжительность жизни, кривая выживания параллельно смещается вправо (рис. 1, а). Скорость смертности при этом не меняется.

II. Воздействие уменьшает скорость смертности только в группе «долгоживущих» животных. В этом случае средняя максимальная продолжительность жизни также возрастает, кривая выживания имеет вид, показанный на рис. 1, б.

III. Если удлиняется время жизни короткоживущей подгруппы, а величина максимальной продолжительности жизни не меняется, кривые имеют вид, приведенный на рис. 1, в. Скорость смертности при этом возрастает, но средняя продолжительность жизни тем не менее увеличивается.

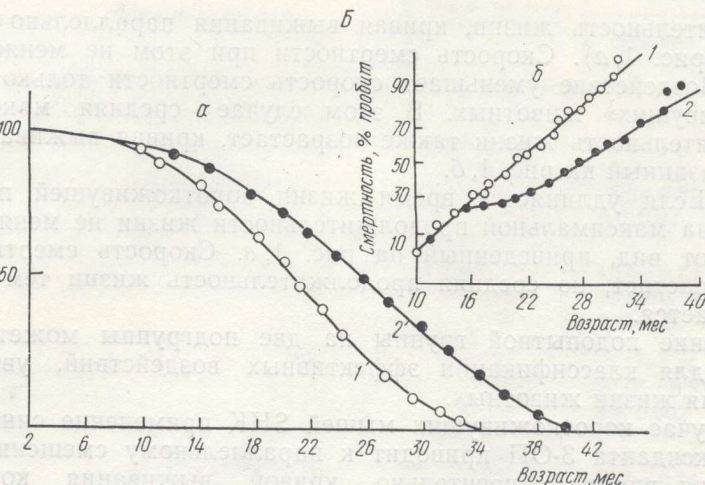
Деление подопытной группы на две подгруппы может служить основой для классификации эффективных воздействий, увеличивающих время жизни животных.

В случае короткоживущих мышей SHK применение синтетического антиоксиданта 3-ОП приводит к параллельному смещению кривой выживания вправо относительно кривой выживания контрольной группы (рис. 2, а). Средняя скорость смертности при этом не изменяется: как в контрольной, так и в подопытной группе она составляет 6,2 % мес⁻¹. Таким образом, действие геропротектора относится к I типу, т. е. препарат одинаково влияет на всех членов популяции. Такое же смещение кривых выживания наблюдается при замедлении роста и развития крыс в условиях недостаточного питания [7]. В наших работах [13, 15, 16, 19] было установлено, что у мышей этой линии увеличение продолжительности жизни достигается в основном за счет удлинения латентного периода возникновения опухолей.

Для мышей долгоживущей линии СЗНА тип изменения кривой выживания иной (рис. 2, б); начиная с 18 мес жизни, т. е. через 16 мес после начала опыта, под влиянием препарата происходит изменение вида распределения частот гибели животных и уменьшение средней скорости смертности с 4,7 в контроле до 3,7 % мес⁻¹. Средняя продолжительность жизни мышей СЗНА увеличивается на 23,5 %, максимальная — на 28,7 % и достигает 41,2 мес.

Антиоксидант этидин, принадлежащий к ряду дигидропиридинов, биологическая активность которого исследуется в Институте органического синтеза АН ЛатвССР [4, 12, 17], также показал хорошие геропротекторные свойства для мышей линии СЗНА (рис. 3). Добавление его к рациону, начиная с возраста 9 мес, приводит к замедлению ста-

Значительное увеличение с помощью антиоксидантов продолжительности жизни мышей линии СЗНА, устойчивой к возникновению



a — кривые выживания, *b* — пробит-трансформация, 1 и 2 — контрольная и подопытная группы соответственно [19, 22].

Синтетические антиоксиданты амбунол и С-1 в наших опытах не оказывали геропротекторного действия. Это можно объяснить, по-видимому, тем, что молекулярная структура этих препаратов не столь близка к биогенной, как это имеет место для 3-ОП и этидина. Такое требование следует принимать во внимание при разработке критериев для отбора потенциальных геропротекторов.

4 Физиол. журн., 1984, т. 30, № 1

Рис. 3. Влияние антисептика на продолжительность жизни линии С. Стрелками отмечен период 2 — контрольная и подопытная ветви.

от надежности ре-
возрастом [23—25].
оказываются в мен-
рирующими клеточн-
ни снижена активн-
парации и реплика-
что в клетках сердце-
ство структурных д-

Т а б л и ц а 2. Первичный возраст

Нативная ДНК
ДНК после обра-
ботки нуклеазой S1

Предполагается, что в тех тканях личинки, из которых формируются органы взрослых мух (нервная ткань, имагинальные диски), накапливаются повреждения, приводящие затем к старению. Уменьшая с помощью геропротектора скорость накопления этих повреждений в личиночном периоде, можно замедлить скорость старения взрослых особей. Возможно, «память» о геропротекторном действии сохраняют молекулы ДНК [28].

Одним из наиболее важных вопросов является установление молекулярных механизмов геропротекторного действия антиоксидантов, в том числе возможностей «защиты» с их помощью генетического материала клеток — молекул ДНК.

Скорость накопления повреждений в ДНК должна зависеть как от интенсивности свободнорадикальных реакций и других процессов, определяющих устойчивость этих молекул, так и

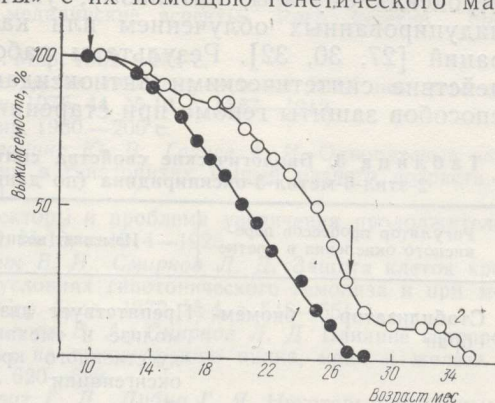


Рис. 3. Влияние антиоксиданта этидина на продолжительность жизни мышей линии СЗНА.

Стрелками отмечен период воздействия. 1 и 2 — контрольная и подопытная группы соответственно [12].

от надежности репарирующих систем, которая уменьшается с возрастом [23—25]. В этом отношении постмитотические ткани оказываются в менее выгодном положении по сравнению с пролиферирующими клеточными популяциями, так как в них в большей степени снижена активность ферментов, одновременно участвующих в репарации и репликации ДНК. Действительно, имеются данные о том, что в клетках сердечной мышцы и в гепатоцитах с возрастом количество структурных дефектов ДНК увеличивается [8, 24, 25].

Для выяснения механизмов действия антиоксидантов на молекулярном уровне было изучено изменение чувствительности ДНК к ферменту эндонуклеазе S1 у интактных мышей в зависимости от возраста и при воздействии геропротектора 3-ОП [18]. Эндонуклеаза S1 специфически расщепляет ДНК на одонитевых участках. Для получения препаратов ДНК из гепатоцитов использовали интактных мышей — гибридов СВА×С57ВL 2-, 15- и 22-месячного возраста и 22-месячных животных, предварительно получавших 3-ОП в течение 20 мес. После обработки препаратов ДНК эндонуклеазой измеряли параметры седimentации — величины первых моментов седиментограмм, которые пропорциональны скорости седimentации, а следовательно, молекулярному весу ДНК (табл. 2). Из таблицы видно, что скорость седimentации нативной ДНК с возрастом практически не меняется. После обработки препаратов ДНК эндонуклеазой S1 появляются значимые различия параметров седimentации между возрастными группами 2 и 22 мес для интактных животных ($p < 0,02$) и группами 22-месячных мышей, получавших и не получавших геропротектор ($p < 0,01$). Результаты показывают, что в ядерной ДНК пе-

Таблица 2. Первые моменты ($A \pm \sigma$) седиментограмм ДНК печени мышей разного возраста интактных и получавших геропротектор 3-ОП [18]

Образец	Возраст, мес			
	2	15	22	22 (геропротектор)
Нативная ДНК	$8,2 \pm 0,40$	$8,8 \pm 0,40$	$8,4 \pm 0,40$	$8,2 \pm 0,40$
ДНК после обработки нуклеазой S1	$5,33 \pm 0,23$	$6,07 \pm 0,12$	$2,73 \pm 0,22$	$4,67 \pm 0,09$

чени мышей с возрастом накапливаются повреждения вторичной структуры (однотяжевые участки ДНК, небольшие петли, зоны нарушенными водородными связями и т. д.), по которым нуклеаза S1 расщепляет молекулу ДНК. Применение антиоксиданта 3-ОП предотвращает накопление дефектов структуры ДНК.

Молекулы ДНК, как и другие макромолекулы, участвуют в разнообразных химических превращениях, в том числе инициированных свободными радикалами [6]. С другой стороны, известно, что в присутствии антиоксидантов или ферментов, разрушающих перекиси (супероксиддисмутазы, каталазы), уменьшается число спонтанных или индуцированных облучением или канцерогенами хромосомных аберраций [27, 30, 32]. Результаты работ позволяют рассматривать воздействие синтетическими антиоксидантами как один из возможных способов защиты генома при старении организмов.

Таблица 3. Биологические свойства синтетического антиоксиданта хлоргидрата 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (по данным работ [10, 11, 13—16, 18, 19])

Регулятор процессов перекисного окисления в клетке		Изменяет величину антиокислительной активности тканей
Стабилизатор биомембран		Препятствует лизису эритроцитов при гипотоническом гемолизе и «механической травме» крови в аппаратах искусственного кровообращения в условиях повышенной оксигенации
Протектор возрастных повреждений генетического материала		Снижает количество дефектов вторичной структуры ДНК, чувствительных к ферменту эндонуклеазе S1
Фактор гиперметилирования ДНК		Увеличивает в 1,5—2 раза содержание 5-метилцитозина в ДНК взрослых и старых животных
Регулятор иммунного статуса организма		Изменяет скорость миграции и пролиферации стволовых кроветворных клеток мышей
Стимулятор восстановления красной крови		Ускоряет нормализацию числа эритроцитов после массивной кровопотери или химического гемолиза
Регулятор метаболизма микроэлементов		Вызывает перераспределение слабо связанного железа в органах мышей
Антиканцероген		Увеличивает в 1,4 раза длительность латентного периода образования спонтанных опухолей молочной железы у мышей SHK

В табл. 3 сведены основные биологические свойства синтетического антиоксиданта 3-ОП и указаны «мишени», прямое или опосредованное взаимодействие с которыми может привести к уменьшению скорости накопления возрастных повреждений биоструктур и, вследствие этого — к замедлению старения.

Рассмотренные данные свидетельствуют о перспективности кинетических подходов к изучению старения и о серьезных возможностях, которые открывает в геронтологии применение антиоксидантов в качестве геропротекторов.

N. M. Emanuel

ANTIOXIDANTS AND LIFE PROLONGATION

Aging is considered to be an accumulation of damages in a body, and free radicals—one of damaging agents. In this connection, synthetic antioxidants, compounds controlling free radical processes, were studied as drugs that could be used for life prolongation in experimental animals (geroprotectors). Chlorohydrate 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine (3-OP) and 2,6-dimethyl-3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine (ethydine) proved to be effective geroprotectors.

The 3-OP compound was found to prevent the secondary DNA structure from accumulation of defects.

Institute of Chemical Physics,
Academy of Sciences USSR, Moscow

1. Алексеев Э. В., Галенин В. В. Каротина, 1972, № 2, с. 312—313.
2. Бурлакова Е. Б., Лучевом поражении, 1978, № 3, с. 342—345.
3. Володькин А. А., некоторых 3,5-ди, с. 342—345.
4. Дубур Г. Я., Велетему перекисного мембраны. Структ, с. 257—278.
5. Канунго М. Биохим, с. 257—278.
6. Круглякова К. Е., ем различных агент, с. 257—278.
7. Лэмб М. Биология, с. 257—278.
8. Малахова Л. В., Л, с. 257—278.
9. Обухова Л. К., Хим, с. 257—278.
10. Обухова Л. К., Цы, с. 257—278.
11. Обухова Л. К., Ду, с. 257—278.
12. Обухова Л. К., Ул, с. 257—278.
13. Пальмина Н. П., О, с. 257—278.
14. Романенко Е. В., О, с. 257—278.
15. Садовникова И. П., та 2-этил-6-метил-3, с. 257—278.
16. Садовникова И. П., щаящего воздействи, с. 257—278.
17. Тирзит Г. Д., Дубу, с. 257—278.
18. Худоль Г. А., Обу, с. 257—278.
19. Эмануэль Н. М., Об, с. 257—278.
20. Эмануэль Н. М. Хи, с. 257—278.
21. Emanuel N. M. Free, с. 257—278.
22. Emanuel N. M., Обу, с. 257—278.
23. The Genetics of Agi, с. 257—278.
24. Hart R. W., Modak, с. 257—278.
25. Hart R. W., Turturr, с. 257—278.
26. Kohn R. R. Effect of, с. 257—278.
27. Nordenson J. Effect, с. 257—278.
28. Obukhova L. K., Nak, с. 257—278.
29. Sacher G. A. Life tab, с. 257—278.

Список литературы

1. Алексеев Э. В., Гагарина А. Б., Вакулова Л. А. и др. Торможение процесса окисления β -каротина в ароматическом растворителе.— Изв. АН СССР. Сер. хим., 1972, № 2, с. 312—315.
2. Булакова Е. Б., Алесенко А. В., Молочкина Е. М. и др. Биоантиоксиданты при лучевом поражении и злокачественном росте.— М.: Наука, 1975.—211 с.
3. Володькин А. А., Ершов В. В. Пространственно-затрудненные фенолы. I. Синтез некоторых 3,5-дитретбутил-4-оксибензиламинов.— Изв. АН СССР, 1962, № 2, с. 342—345.
4. Дубур Г. Я., Велена А. Х. Влияние физиологически активных соединений на систему перекисного окисления липидов в биологических мембранах.— В кн.: Биомембраны. Структура, функции, медицинские аспекты. Рига: Зинатне, 1981, с. 257—278.
5. Канунго М. Биохимия старения.— М.: Мир, 1982.—294 с.
6. Круглякова К. Е. Физико-химические механизмы повреждений ДНК под действием различных агентов.— Успехи химии, 1975, 44, № 10, с. 1887—1913.
7. Лэмб М. Биология старения.— М.: Мир, 1980.—206 с.
8. Малахова Л. В., Лилья И. Г., Корогодина Ю. В., Газиев А. И. Однонитевые разрывы ДНК и хромосомные aberrации в гепатоцитах мышей разного возраста.— Генетика, 1978, 14, № 11, с. 1996—2001.
9. Обухова Л. К. Химические геропротекторы и проблема увеличения продолжительности жизни.— Успехи химии, 1975, 44, № 10, с. 1914—1925.
10. Обухова Л. К., Цыпин А. Б., Кузьмин В. И., Смирнов Л. Д. Защита клеток крови производными 3-оксипиридина в условиях гипотонического гемолиза и при механической травме.— Изв. АН СССР. Сер. биол., 1979, № 4, с. 548—551.
11. Обухова Л. К., Дубина Т. Л., Дюндикова В. А., Смирнов Л. Д. Влияние геропротектора 2-этил-6-метил-3-оксипиридина на концентрацию цинка, меди и железа в тканях мышей.— Там же, 1980, № 4, с. 620—622.
12. Обухова Л. К., Улдрикс Я. Р., Тирзит Г. Д., Дубур Г. Я. Некоторые механизмы замедления старения антиоксидантами в связи с проблемой возрастного изменения стабильности мембран.— В кн.: Тез. и реф. докл. IV Всесоюз. съезд геронтологов и гериатров, 14—17 сент. 1982, Кишинев. Киев, 1982, с. 282.
13. Пальмина Н. П., Обухова Л. К., Бунто Т. В., Смирнов Л. Д. Антиокислительная активность липидов в процессе старения мышей и при воздействии геропротектора-антиоксиданта.— Изв. АН СССР. Сер. биол., 1979, № 2, с. 290—293.
14. Романенко Е. В., Обухова Л. К., Ванюшин В. Ф. Изменение метилирования ДНК у мышей с возрастом, под влиянием гидрокортизона и антиоксиданта.— Науч. докл. высш. школы. Биол. науки, 1981, № 2, с. 63—70.
15. Садовникова И. П., Обухова Л. К., Бунто Т. В. Влияние возраста и антиоксиданта 2-этил-6-метил-3-оксипиридина на миграцию стволовых кроветворных клеток у мышей.— Изв. АН СССР. Сер. биол., 1981, № 3, с. 451—454.
16. Садовникова И. П., Обухова Л. К. Восстановление кроветворения после возмущающего воздействия у мышей разного возраста и при замедлении старения. В кн.: Тез. докл. Всесоюз. симпозиум. «Молекулярные и клеточные механизмы старения». Киев, 1981, с. 153—154.
17. Тирзит Г. Д., Дубур Г. Я. 1,4-дигидропиридины — ингибиторы свободнорадикальных реакций.— Хим. гетероцикл. соединения, 1972, № 1, с. 133—134.
18. Худольий Г. А., Обухова Л. К., Акифьев А. П. Изменение чувствительности ДНК к нуклеазе S1 в процессе старения и после воздействия геропротектором в эксперименте.— Докл. АН СССР, 1980, 254, № 2, с. 507—509.
19. Эмануэль Н. М., Обухова Л. К., Бунто Т. В., Дьякова В. В. Кинетические закономерности выживаемости и экспериментальное определение скорости старения.— Изв. АН СССР. Сер. биол., 1976, № 6, с. 789—794.
20. Эмануэль Н. М. Химическая и биологическая кинетика.— Успехи химии, 1981, 50, № 10, с. 1721—1809.
21. Emanuel N. M. Free radicals and the action of inhibitors of radical processes under pathological states and aging in living organisms and in man.— Quart. Rev. Biophys. 1976, 9, N 2, p. 283—308.
22. Emanuel N. M., Obukhova L. K. Types of experimental delay in ageing patterns.— Exp. Gerontol., 1978, 13, N 1, p. 25—29.
23. The Genetics of Aging/Ed. E. Scheider.— New York: Plenum Press.—424 pp.
24. Hart R. W., Modak S. P. Aging and changes in genetic information.— In: Aging Phenomena. Relationships among Different Levels of Organisation. Proc.— Naito Found. Simp. Aging, Tokyo, Aug. 27—29, 1978. Tokyo, 1978.
25. Hart R. W., Turturro A. Evolution and longevity — assurance processes.— Naturwissenschaften, 1981, 68, N 11, p. 552—557.
26. Kohn R. R. Effect of antioxidants on life span of C57BL mice.— J. Gerontol., 1971, 26, N 4, p. 378—380.
27. Nordenson J. Effect of superoxide dismutase and catalase on spontaneously occurring chromosome breaks in patients with Fanconis's anemia.— Hereditas, 1977, 86, N 1, p. 147—150.
28. Obukhova L. K., Nakaidze N. Sh., Serebryany A. M. et al. Experimental analysis of the mechanisms of ageing in Drosophila melanogaster.— Exp. Gerontol., 1979, 14, N 3, p. 335—341.
29. Sacher G. A. Life table modification and life prolongation.— In: Handbook of Bio-