



функции $\varphi(\theta, \nu)$ при различных значениях параметра β , приходим к выводу, что при $\beta \in (C; 0,5]$ и ограничении $\theta \geq 0$ целевая функция φ имеет три точки, подозрительные на экстремум. Выполнив численный анализ их окрестностей, получим, что две из них являются локальными максимумами, а третья — седловая точка.

Таким образом, численно установлено, что целевая функция имеет два локальных максимума при $b \in (C; 0,5]$ и значение константы $C = 0,445 \pm 0,0001$. При значениях $\beta \leq C$ единственный локальный максимум целевой функции находится при $\theta = 0$. При $\beta > 0,5$ целевая функция имеет один локальный максимум при $\theta \geq 0$. Теорема доказана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ширяев А. Н. Некоторые точные формулы в задаче о разладке // Теория вероятностей и ее применение. — 1965. — Т. 10, вып. 2. — С. 380—385.
2. Ширяев А. Н. Об оптимальных методах в задачах скорейшего обнаружения // Теория вероятностей и ее применение. — 1963. — Т. 8, вып. 1. — С. 26—51.
3. Ширяев А. Н. Статистический последовательный анализ. — М.: Наука, 1976.

4. Пресман Э. Л., Сонин И. М. Последовательное управление по неполным данным. — М.: Наука, 1982.
5. Яшин А. И. Теоретические и прикладные задачи оценивания скачкообразных процессов. Препринт. — М.: Институт проблем управления, 1978.
6. Гихман И. И., Скороход А. В. Управляемые случайные процессы. — Киев: Наукова думка, 1977.
7. Дынкин Е. Б., Юшкевич А. А. Управляемые марковские процессы и их приложения. — М.: Наука, 1975.
8. Севастьянов Б. А. Ветвящиеся процессы. — М.: Наука, 1971.
9. Крылов Н. В. Управляемые процессы диффузионного типа. — М.: Наука, 1977.
10. Butov A. A., Kuznetsov N.A., Liptser R.Sh., et al. Generalized observations control in problems of stochastic optimization // IFAC Control Science and Technology (8th Triennial World Congress). Kyoto, Japan, 1981. — P. 851—856.
11. Скулачев В. П. Эволюция, митохондрии и кислород // Сорский образовательный журнал. — 1999. — № 9. — С. 4—10.
12. Carey J. R., Liedo P., Muller H. G., et al. Dual modes of aging in Mediterranean fruit fly females // Science. — 1998. — № 281 (5379). — P. 996—998.

☎ (8422) 63-66-78

E-mail: butov@mv.ru



УДК 577.71:519.95

НОРМАЛЬНОЕ СТАРЕНИЕ КАК СЛЕДСТВИЕ РЕАКЦИИ УПРАВЛЯЮЩИХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА НА ВНЕШНИЕ СИГНАЛЫ, НЕ СПОСОБСТВУЮЩИЕ ЕГО ПОЛНОМУ САМОПОДДЕРЖАНИЮ I. Биологические предпосылки

А. В. Халявкин¹, А. И. Яшин²

¹Институт биохимической физики, Москва

²Университет Дьюка, г. Дюрам, США

Дан обзор результатов новейших исследований, подтвердивших способность клеток и других компонентов сложных организмов противостоять их старению. Поставлена задача поиска подходов к пониманию первопричины старения особей, состоящих из потенциально нестареющих клеток. Предположено, что старение организма скорее результат определенных сдвигов параметров его управляющих систем, чем фатальных изменений составляющих его клеток. Показано, что это может быть связано с тем, что способность организма к самоподдержанию зависит не только от его структурно-функциональных особенностей, но и от внешних условий, индуцирующих различные режимы жизнедеятельности. Приведены факты, совместимые с предложенным подходом.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что показатель ожидаемой продолжительности жизни людей, построенный по странам — текущим рекордсменам по этому параметру — растет линейно уже более 160-ти лет (каждые 10 лет на 2,5 года у

женщин и несколько меньше у мужчин) [1]. С успехами в целенаправленном контроле и регулировании процесса старения это не связано, поскольку до сих пор не поняты причины, по которым регуляция и координация жизненных процессов в организме становятся с возрастом все менее эффективными, а сам стареющий организм все более уязвимым к факторам окружающей сре-

ды. Согласно взглядам Б. Стрелера, в самих клетках и многоклеточных организмах не заключено ничего такого, что препятствовало бы их превращению в нестареющие системы [2]. Такое мнение подтверждается и данными, полученными в новейших исследованиях [3–5]. Само же старение может быть скорее следствием отклонений в работе высших интегративных механизмов организма, чем результатом первичных деструктивных изменений его компонентов [6, 7]. Однако вопрос о причинах и фатальной неизбежности подобного рода отклонений остается открытым.

В этой связи предлагается концепция роли внешнего сигнала как ведущего фактора, задающего темп старения. Согласно этой концепции первопричиной естественного старения может быть дрейф ряда физиологических параметров, из-за неадекватного взаимодействия “среда — биообъект”, выводящего управление организмом из режима его полного самоподдержания. Учитывая, что математическое моделирование смертности и старения вносит весомый вклад в развитие современной геронтологии [8–10], вторая часть статьи будет посвящена модельному обоснованию концепции. В настоящей работе мы проанализируем некоторые биологические данные, необходимые для построения минимальной модели предлагаемой концепции.

1. СТАРЕНИЕ КАК БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН

Старение организмов представляет собой сложный процесс, суммарное проявление которого состоит в возрастном снижении его надежности. Единого мнения о причинах и механизмах старения до сих пор нет [11]. Наиболее распространенными и приемлемыми концепциями старения считаются свободнорадикальная теория и теломерная гипотеза [11].

Согласно первой из них, старение рассматривается как процесс накопления повреждений в организме из-за действия весьма реакционноактивных частиц — свободных радикалов, главным образом, активных форм кислорода.

Теломерная гипотеза постулирует обусловленную пространственными ограничениями неизбежность неполной редупликации теломер — концевых участков линейных хромосом. Предполагается, что этот процесс в конечном итоге приводит к старению соматических клеток (т. е. клеток тела) и, следовательно, к старению всего организма. В ядрах клеток зародышевой линии, осуществляющей преемственность поколений, активен специальный фермент теломераза, постоянно достраивающий теломеры. Полагают, что именно поэтому зародышевая линия считается “бессмертной”, в отличие от стареющих соматических клеток.

Подчеркнем, что к настоящему времени накопилось много фактов, противоречащих этим концепциям. Поэтому в 2003 г. их сторонники отказались рассматривать окислительный стресс [12] и укорочение теломер [13] в качестве первопричины естественного старения. Отметим, что эти концепции все же имеют ограниченное применение, но лишь для патологического старения. Однако в данной статье мы рассматриваем только нормальное, физиологическое, старение.

Автор теломерной гипотезы старения А. М. Оловников признал, что она непригодна для объяснения старения [13] и взамен нее выдвинул новую, редусомную, ги-

потезу старения и контроля над ходом биологического времени в индивидуальном развитии [13, 14]. Согласно этой гипотезе, покрытая белками линейная молекула ДНК гипотетической частицы редусомы представляет собой копию сегмента хромосомной ДНК [14]. Редусома не покидает тело своей хромосомы даже при клеточных делениях, удерживаясь в своем хромосомном гнезде. Подобно теломерной ДНК линейная ДНК редусомы с течением времени укорачивается. Поэтому крошечные редусомы прогрессирующе уменьшаются в размерах; отсюда и их название. Вместе с убылью ДНК в редусоме уменьшается и число содержащихся в ней разных генов. Укорочение молекул редусомной ДНК (и вызванное этим изменение набора генов в редусомах) меняет с возрастом уровень экспрессии различных хромосомных генов и благодаря этому служит ключевым средством измерения биологического времени в индивидуальном развитии [14].

А давние сторонники свободнорадикальной концепции старения У. Орт и Р. Сохал, продлившие жизнь мух экспрессией дополнительных генов ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, пересмотрели роль активных форм кислорода в развитии нормального старения [12]. Проанализировав собственные и литературные данные, они нашли, что степень прироста средней продолжительности жизни в популяции трансгенных мух отрицательно коррелирует со средней продолжительностью жизни у контрольных мух. Чем больше она была в контроле, тем меньше оказывался ее прирост у трансгенных мух. Наибольший эффект наблюдался у мух с исходно низкой продолжительностью жизни. У этих мух недостаточная активность фермента супероксиддисмутазы, контролирующая уровень свободных радикалов, вполне могла быть лимитирующим фактором. У мух с нормальной продолжительностью жизни эффект был незначительным и даже отрицательным. Поэтому совокупность имеющихся данных, по их мнению [12], никак не подтверждает роли окислительного стресса в становлении нормального, естественного старения. Хотя, повторимся, патологическое старение зачастую протекает на фоне окислительного стресса.

Кроме того, недавно выяснилась существенная физиологическая роль, которую свободнорадикальные процессы играют в регуляции многих функций организма. К примеру, оказалось, что активные формы кислорода являются особым классом так называемых вторичных посредников [15, 16]. Они, наряду с циклическим аденозинмонофосфатом, ионами кальция и некоторыми фосфолипидными метаболитами, осуществляют важную функцию в путях передачи сигналов от внеклеточных регуляторных лигандов (сигнальных молекул) через поверхностные рецепторы и последующие каскады внутриклеточных биохимических реакций вплоть до регуляции активности факторов транскрипции, контролирующей экспрессию генов. Образование в клетках активных форм кислорода находится под строгим контролем организма и регулируется при помощи набора гормонов, цитокинов, ростовых факторов и т. п. [15, 16]. Поэтому неоправданное применение антиоксидантов может подавить важные функции клеток и быть достаточно опасным. Отсюда понятно, почему в норме антиоксиданты оказывают, как правило, незначительный геропротекторный (т. е. замедляющий старение) эффект, тогда как при целом ряде патологий, связанных с повы-



шенным образованием активных форм кислорода, токсичных в высоких концентрациях, антиоксидантная терапия весьма эффективна.

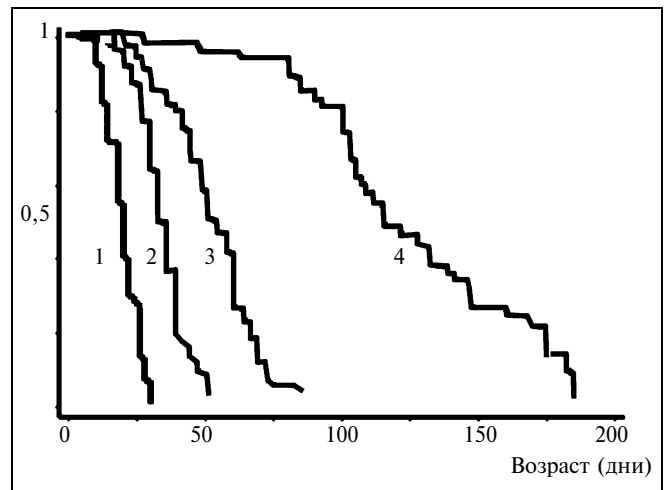
Таким образом, вопрос о первопричинах естественного, не патологического, старения вплоть до настоящего времени остается открытым.

2. ВНЕШНИЙ СИГНАЛ КАК ПРИЧИНА СТАРЕНИЯ

Для успешного функционирования и выживания индивидов важно своевременное обнаружение и обработка сигналов внешней среды, также как и адекватный отклик на них. Поэтому неудивительно, что ткани и органы, принадлежащие к физиологическим системам, эволюционно приспособлены к наиболее вероятному диапазону природного давления среды — совокупного влияния внешних факторов, соответствующих особенностям естественной среды обитания. И организм как целое реагирует на эту совокупность внешних воздействий посредством определенных изменений в системах управления физиологического уровня, а также специфическими изменениями в путях передачи сигналов клеточного уровня. Часть таких изменений может, в принципе, детерминировано модифицировать картину старения в соответствии с конкретными обстоятельствами.

По этой причине исследование процесса естественного старения путем наблюдения или изучения животных в неволе, также как и людей в относительно комфортных условиях, может быть недостаточно информативным [17, 18]. В то же время хорошо известно, что большинство исследований старения проведено именно на человеке и лабораторных или домашних животных, т. е. в искусственных условиях обитания. Эти обстоятельства неизбежно приводят к изменениям физиологии и поведения, не свойственным жизни на воле и не соответствующим оптимальным параметрам организма, заложенным эволюционно в его геноме [17, 18]. Поэтому можно полагать, что в естественной среде обитания качество функционирования гомеостатических физиологических систем должно быть значительно лучше, чем в лабораторных условиях, а возрастное сужение границ возможных отклонений от возрастной же нормы (сопротивляемости стрессовым воздействиям) должно проявляться в гораздо меньшей степени. Следовательно, темп старения организма в этих условиях может быть значительно ниже, а неспецифическая сопротивляемость существенно выше, чем в дезадаптирующих комфортных условиях.

Непосредственно проверить предположение о возможном позитивном влиянии адекватного окружения на паттерн старения затруднительно. Это связано с тем, что в лабораторных условиях практически невозможно воссоздать все компоненты естественной среды обитания, способствующей адекватному режиму жизнедеятельности с минимальным темпом старения. Однако если в генах, продукты которых вовлечены в передачу сигналов в контурах регуляции физиологических и внутриклеточных систем организма, произойдут мутации, это исказит реакцию организма на стимулы окружающей среды и изменит режим его жизнедеятельности. Ведь известно, что пути передачи сигналов состоят из разветвленных цепей биохимических реакций, в которых участвуют особые макромолекулы (лиганды, рецепторы, субстраты, адаптеры, ферменты и т. п.). Нарушения в



Увеличение сроков жизни генетически модифицированных лабораторных нематод *C. elegans* [19]:

ордината — доля выживших к данному возрасту; 1 — контроль; 2 — мутанты *daf-2*; 3 — мутанты *daf-2* с ингибированием этого гена методом РНК интерференции; 4 — то же, что и 3, плюс удаление репродуктивных органов

работе генов, ответственных за синтез этих белков, могут приводить к отклонениям в работе этой сложной системы. Однако в ряде случаев такие сдвиги могут способствовать тому, что, находясь в лабораторных условиях, мутантная особь станет функционировать подобно нормальному организму в естественной среде. В подобных случаях темп ее старения должен быть ниже. А поскольку смертность от внешних причин в лабораторных условиях невысока, то у таких мутантов следует ожидать существенного увеличения сроков жизни.

В связи с этим интересно отметить, что в последнее время описано большое число мутаций или изменений уровней экспрессии ряда генов, увеличивающих продолжительность жизни лабораторных животных на 10...100% и выше (см., например, рисунок из работы [19] и обзоры [20, 21]). Многие из этих генов кодируют белки, вовлеченные во внутриклеточные пути передачи сигналов, а также во внеклеточные участки физиологических систем управления организмом. Продукты этих генов участвуют в процессах приема и обработки сигналов окружающей среды и их преобразовании в соответствующие физиологические, поведенческие, морфогенетические и другие системные реакции целостного организма. Кроме того, некоторые из этих генов непосредственно вовлечены в регулирование защитных механизмов. Например, активности антиоксидантных ферментов находятся под строгим гормональным контролем [22], который, в свою очередь, модулируется воздействиями окружающей среды. Таким образом, изучение подобных мутаций может способствовать как прояснению роли внешнего сигнала в становлении нормального старения, так и выявлению потенциалов организма к замедлению старения и к увеличению продолжительности его жизни.

Приведем по одному примеру, взятому с разных уровней организации живой материи. Эти примеры достаточно красноречиво иллюстрируют роль внешнего, по

отношению к биообъекту, фактора в становлении его естественного старения.

На макромолекулярном уровне рассмотрим старение коллагена — медленно обновляемого структурного белка (около 30% всех белков человека). С возрастом в коллагене накапливаются поперечные сшивки и происходит ряд других нежелательных, кажущихся неизбежными, физико-химических модификаций, ухудшающих его свойства опорно-сигнального белка. Однако выяснилось, что “на возрастные структурные изменения, или старение, коллагена оказывают влияние гормоны, и, следовательно, эти изменения являются вторичными причинами старения. В разные периоды жизни уровень гормонов меняется, а это может приводить к изменению физических свойств коллагена” ([23], с. 162). Манипулируя соотношением гормонов, удавалось получить молодой коллаген у старых животных [23]. Таким образом, старение коллагена “контролируется” внешними сигналами, в роли которых выступает набор гормонов.

Субклеточный уровень проиллюстрируем старением клеточных органелл — митохондрий. Для “энергетических станций” клеток, митохондрий, внешней средой является внутриклеточное окружение. До сих пор снижение активности митохондрий при старении связывалось с возрастным накоплением мутаций в их ДНК. Однако опыты по переносу митохондриальных ДНК от пожилых доноров к молодым показали, что они остаются функционально интактными [24]. И пересадка ядер “бессмертных” клеток HeLa в клетки пожилых доноров восстанавливала у них активность старых митохондрий [24]. Значит, снижение функции митохондрий с возрастом связано с сигналом извне.

На клеточном уровне можно привести пример, рассмотренный в работе [25]. Из него следует, что только свежeweделенные клетки больных (страдающих определенным заболеванием, по сути напоминающим нормальное старение) малочувствительны к инсулину. Когда же эти клетки несколько суток выдерживались вне организма, их чувствительность к инсулину восстанавливалась. Это значит, что в нарушении повинен не генетический дефект, а изменение внутренней среды организма, в котором жили клетки [25].

На органном уровне, в качестве подобного примера, напомним результаты экспериментов, в которых пересадка яичников старых не циклирующих крыс молодым крысам, у которых предварительно удаляли собственные яичники, приводит к восстановлению цикла у молодых реципиентов старых не функционировавших яичников [26, 27]. Значит, яичники старых животных перестают функционировать не из-за “истощения пула яйцеклеток” и не из-за “накопления повреждений”, а в результате изменений внутренней среды организма, возможно связанных с нарушениями на более высоких этапах регуляции. Вплоть до гипоталамуса, участвующего в контроле всех функций особи.

Видимо, это справедливо в отношении старения не только репродуктивных, но и других органов и, возможно, всего организма в целом. В пользу такого взгляда свидетельствуют эксперименты по подсоединению (“пересадке”) старых грызунов к эмбриональным гипоталамусам [28, 29]. Оказалось, что трансплантация эмбриональных гипоталамусов старым мышам и крысам восстанавливала их плодовитость, иммунный статус, и целый ряд других важных признаков, присущих моло-

дому организму, и продляла жизнь подопытным грызунам [28, 29]. Интересно, что сходных результатов удавалось добиться и различного рода искусственной активацией гипоталамических структур старых крыс [27, 30, 31], как бы восполняя дефицит потоков сигналов, понижающих эти регуляторные структуры. Дефицит, который присущ организмам подопытных животных, функционирующим в неволе.

Поскольку реакции организма во многом являются откликами на внешние воздействия, анализ приведенных выше и ряда других фактов позволил развить представление о том, что первопричина старения может быть связана с дрейфом ряда физиологических параметров (например, порогов чувствительности гипоталамических структур [25]) из-за неадекватного взаимодействия “среда — биообъект”, выводящего управление организмом из режима его самоподдержания. Представляет определенный интерес и тот факт, что базовые закономерности статистики смертности, такие как закон Гомперца и корреляция Стрелера—Милдвана [2, 8], тоже косвенно подтверждают предлагаемую концепцию. Подробности о популяционных данных, совместимых с развиваемым подходом, и минимальные модели, его иллюстрирующие, будут представлены в нашей следующей статье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принципы и подходы, позволяющие оценить теоретически достижимые минимальные темпы старения в условиях, побуждающих организмы как сложные системы к функционированию в адекватном режиме жизнедеятельности, до сих пор недостаточно разработаны. Однако анализ совокупности имеющихся данных показывает их совместимость с предположением о существовании внешних условий и индуцированных ими режимов функционирования, способствующих значительному замедлению процесса старения человека и других сложных организмов. В следующей статье мы приведем и проанализируем дополнительные данные в развитие предложенной концепции, а также представим минимальную математическую модель, описывающую процесс возникновения нормального старения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Oeppen J., Vaupel J. W.* Broken limits to life expectancy // *Science*. — 2002. — Vol. 296. — P. 1029—1030.
2. *Стрелер Б.* Время, клетки и старение. — М.: Мир, 1964.
3. *Mathon N.F., Malcolm D.S., Harrisingh M.C., et al.* Lack of replicative senescence in normal rodent glia // *Science*. — 2001. — Vol. 291. — P. 872—875.
4. *Tang D.G., Tokumoto Y.M., Apperly J.A., et al.* Lack of replicative senescence in cultured rat oligodendrocyte precursor cells // *Science*. — 2001. — Vol. 291. — P. 868—871.
5. *Халаякин А. В., Блохин А. В.* Длительное ограничение пролиферации клеток в культуре не приводит к их пролиферативному старению // *Цитология*. — 1994. — Т. 36, — № 5. — С. 465—468.
6. *Rosen R. J.* Feedforward and global system failure: a general mechanism for senescence // *J. Theor. Biol.* — 1978. — Vol. 74. — P. 579—590.
7. *Халаякин А. В.* Об одном подходе к контролю продолжительности жизни // *Проблемы биологии старения*. — А. А. Малиновский (ред.). — М.: — Наука, 1983. — С. 49—55.



8. *Yashin A.I., Iachine I.A., Begun A.S.* Mortality modelling: a review // *Math. Population Studies*. — 2000. — Vol. 8, — No 4. — P. 305–332.
9. *Крутько В. Н., Славин М. Б., Смирнова Т. М.* Математические основания геронтологии. — М.: УРСС, — 2002. — 384 с.
10. *Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И.* Математическое моделирование в геронтологии — стратегические перспективы // *Успехи геронтологии*. — 2003. — Вып. 12. — С. 149–165.
11. *Анисимов В. Н.* Физиологические и молекулярные механизмы старения. — СПб.: — Наука, — 2003. — 468 с.
12. *Orr W.C., Sohal R.S.* Does overexpression of Cu, Zn-SOD extend life span in *Drosophila melanogaster*? // *Exp. Gerontol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 227–230.
13. *Оловников А. М.* Редусомное старение: комментарии // *Успехи геронтологии*. — 2003. — Вып. 12. — С. 28–45.
14. *Оловников А. М.* Редусомная гипотеза старения // *Биохимия*. — 2003. — Т. 68. — С. 2–33.
15. *Турпаев К. Т.* Активные формы кислорода в регуляции генной экспрессии // Там же. — 2002. — Т. 67. — P. 339–352.
16. *Dröge W.* Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol. Rev.* — 2002. — Vol. 82. — P. 47–95.
17. *Comfort A.* The Biology of Senescence, — N.-Y.: Elsevier, 1979. — 414 p.
18. *Gershon H., Gershon D.* Critical assessment of paradigms in aging research // *Exp. Gerontol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 1035–1048.
19. *Arantes-Oliveira N., Berman J. R., Kenyon C.* Healthy animals with extreme longevity // *Science*. — 2003. — Vol. 302, — No. 5645. — P. 611.
20. *Khalyavkin A. V., Yashin A. I.* How the analysis of genetic mutations can help us to solve basic problems in gerontology? I. Life-extending genetic modifications in round worm *C. elegans* // *Adv. Gerontol.* — 2003. — Vol. 11. — P. 34–42.
21. *Khalyavkin A. V., Yashin A.I.* How the analysis of genetic mutations can help us to solve basic problems in gerontology? II. Life-extending genetic modifications in budding yeast *S. cerevisiae*, fruit fly *D. melanogaster* and laboratory mice *M. musculus* // *Ibid.* — 2003. — Vol. 12. — P. 45–54.
22. *Bolzan A. D., Brown O. A., Goya R. G., Bianchi M.S.* Hormonal modulation of antioxidant enzyme activities in young and old rats // *Exp. Gerontol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 169–175.
23. *Канунго М.* Биохимия старения. — М.: Мир, — 1982. — 294 с.
24. *Hayashi J.-I., Ohta S., Kagawa Y. et al.* Nuclear but not mitochondrial genome involvement in human age-related mitochondrial dysfunction. Functional integrity of mitochondrial DNA from aged subjects. // *J. Biol. Chemistry*. — 1996. — Vol. 269, — No. 9. — P. 6878–6883.
25. *Дильман В. М.* Большие биологические часы. — М.: Знание, — 1986. — 256 с.
26. *Aschheim P.* Aging in the hypothalamic-hypophyseal-ovarian axis in the rat // *Hypothalamus, Pituitary and Aging*.-Springfield: Ch. C. Thomas. — 1976. — P. 376–418.
27. *Мейтес Д.* Роль нейроэндокринной системы в старении // *Физиол. журн.* — 1990. — Т. 36, — № 5. С 70–76.
28. *Ата-Мурадова Ф. А., Донцов В. И.* Влияние пересадки эмбрионального гипоталамуса на лимфоидные ткани у старых мышей // *Докл. АН СССР*. — 1987. — Т. 297. — С. 237–240.
29. *Huang H. H., Kissane J. Q., Hawrylewicz E. J.* Restoration of sexual function and fertility by fetal hypothalamus transplant in impotent aged male rats // *Neurobiol. Aging*. — 1987. — Vol. 8. — P. 465–472.
30. *Clemens J. A., Amenomori Y., Jenkins T., Meites J.* Effects of hypothalamic stimulation, hormones and drugs on ovarian function in old female rats // *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* — 1969. — Vol. 182. P. — 561–563.
31. *Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. — Ростов-на-Дону: Рост. ун-т. — 1990. — 224 с.

☎ (095) 422-71-64

E-mail: ab3711@mail.sitek.net

yashin@cds.duke.edu



ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

Статья представляется в редакцию по электронной почте или в одном экземпляре на бумаге, к которому необходимо приложить дискету с текстом, идентичным напечатанному. Аннотация, название статьи и фамилии авторов желательно перевести на английский язык. Объем оригинальной статьи не должен превышать 12, обзорной — 18 страниц текста. Текст печатается через полтора интервала с одной стороны бумаги формата А4, страницы нумеруются. В электронной форме текст должен быть набран в редакторе не ниже Word 97 шрифтом Times New Roman, 12 пунктов.

Рисунки должны иметь расширение, совместимое с Word 97 (Рисунок MS Word (толщина линий — не менее 3 пкс), редакторы CorelDraw, Photoshop, Illustrator и т.п.).

Фотографии должны быть предельно четкими, на глянцевой бумаге или в формате TIFF с разрешением 300 dpi (цветовая кодировка CMYK). Все буквенные обозначения на рисунках необходимо пояснить в основном или подрисовочном текстах.

Математические формулы следует набирать в формульном редакторе MathTypes 5.0 Equation или MS Equation 3.0, греческие и русские буквы набирать прямым шрифтом, латинские — курсивом. Нумеровать следует только те формулы, на которые есть ссылки в последующем изложении.

Список литературы составляется в порядке цитирования и оформляется в соответствии с действующим ГОСТом. Ссылки на литературу в тексте отмечаются порядковыми номерами в квадратных скобках.

Перед заголовком статьи желательно указать индекс УДК, а в ее конце — номер контактного телефона и электронный адрес.

