УДК: 612.67: 616.37:612.67:577.22

СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАТЕРИАЛЫ СТАРЕНИЯ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКОВ РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

MODERN BIOMATERIALS AGING TO STRATIFY THE RISK OF DEVELOPMENT OF AGE-ASSOCIATED DISEASES (REVIEW OF LITERATURE)

Е.В. Хаммад [1], О.Н. Белоусова [2], А.В. Хмельницкий [3], А. Н. Полторацкий [4], А.А. Щекатуров [5]
E.V. Hammad [1], O.N. Belousova [2], A. B. Khmelnitsky [3], A.N. Poltoratsky [4], A.A. Schechaturov [5]

[1)] ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Россия, 125367, г. Москва, Иваньковское шоссе, д. 3

[2)] Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

[3)]Автономная научная некоммерческая организация высшего образования научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Россия, 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

[4)] ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

[5)] АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Россия, 125319, г. Москва, ул. 1-я Аэропортовская, д 6, пом. VI, комн. 1–4

[1)] FGAU «Medical rehabilitation center» of MoH of Russia, Russia, 125367, Moscow, Ivankovskoe shosse, 3

[2)] Belgorod national research University, Russia, 308015, g. Belgorod, Pobeda St., 85

[3)] Autonomous scientific non-profit organization higher education scientific research centre «Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and gerontology», Russia, 197110, Saint-Petersburg, Dynamo Av., 3

[4)] Fsbi «Sri of Oncology. N.N. Petrov» Of Rmph, Russia, 197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68

[5)] ANO «Research medical center «Gerontology», Russia, 125319, Moscow, 1-ya Aeroportovskaya St., 6, pom VI, room 1–4

E-mail: info@med-rf.ru, o_n_belousova@mail.ru, info@gerontology.ru, oncl@rion.spb.ru, nimcgerontologija@mail.ru

Аннотация
В статье изложены обзорные данные о современных биомаркерах старения, которые позволяют определить риск развития возраст-ассоциированных заболеваний. Среди функциональных биомаркеров старения выделяют такие показатели физической функции и антропометрии, как скорость ходьбы, баланс в позе стоя, индекс массы тела, объём талии, мышечная масса. Все эти состояния приводят к развитию гериатрических синдромов, которые, в свою очередь, выступают провокаторами развития и прогрессирования возраст-ассоциированных

заболеваний. В данной статье также приведены современные данные о потенциальных биомаркерах старения, а также их роль в физиологических процессах, а именно: физической активности, пищеварении, функции эндокринной и иммунной системы и других, которые нарушаются в ходе старения организма. Особое внимание уделяется молекулярным биомаркерам: микро РНК, билирубину, конечным продуктам гликации, оксидативному стрессу и другим. На сегодняшний день рассматривают и активно изучают такие биомаркёры старения, как активные формы кислорода, поврежденные участки ДНК, нарушение функций митохондрий, ослабление антиоксидантных механизмов защиты и укорочение теломераз. В статье доказано, что на основе свободно-радикальной теории старения концентрация активных форм кислорода, синтезированных митохондриями, накапливается на протяжении всей жизни человека и приводит к возникновению хронического оксидативного стресса в пожилом и старческом возрасте, что еще раз подтверждает необходимость поиска биомаркёров старения. На сегодняшний день нет «золотого стандарта» для измерения здорового процесса старения и единственного биомаркёра, который обладал бы высокой чувствительностью и специфичностью, чем и обусловлена актуальность данной обзорной статьи.

Abstract
The article presents an overview of contemporary biomarkers of aging that enable you to determine the risk of developing age-associated diseases. Among functional biomarkers of aging there are such indicators of physical function and anthropometry as walking speed, balance in a standing pose, body mass index, waist, muscle mass. All these States lead to the development of geriatric syndromes, which, in turn, are the instigators of the development and progression of age-related diseases. This article also presents modern data on potential biomarkers of aging and their role in physiological processes, namely, physical activity, digestion, endocrine function and immune system and other that are violated in the course of aging. Special attention is paid to molecular biomarkers: micro RNA, bilirubin, end products of glycation, oxidative stress and others. Today are considering and are actively studying these biomarkers of aging, such as reactive oxygen species damaged DNA, dysfunction of mitochondria, a weakening of the antioxidant defense mechanisms and shortening of telomeres. The article proves that, on the basis of free radical theory of aging, the concentration of active forms of oxygen, synthesized by the mitochondria and accumulates throughout a person's life and leads to chronic oxidative stress in elderly and senile age, which once again confirms the need to search for biomarkers of aging. To date, no "gold standard" for measurement of healthy aging and the only biomarker, which would have high sensitivity and specificity, and this is due to the relevance of this review article.

Ключевые слова: гериатрические синдромы, биомаркеры, молекулярные биомаркеры, старение, оксидативный стресс, теломеры, гликация, функциональные биомаркеры.
Keywords: geriatric syndromes, biomarker, molecular biomarkers, aging, oxidative stress, telomeres, glycation, functional biomarker.

Введение

Процесс старения – один из важнейших факторов риска развития большинства хронических заболеваний и функциональных нарушений, которые приводят к развитию возраст-ассоциированных патологий [DiMaria-Ghalili et al. 2016]. У группы людей одинакового возраста наблюдаются разные показатели риска развития заболеваний и функциональных нарушений [Хавинсон и др., 2011]. Данное наблюдение подтверждает необходимость поиска надёжных биомаркёров, которые в будущем будут иметь практическую значимость для оценки состояния таких пациентов. Поиск биомаркёров осложняется биологической особенностью каждого отдельного организма, индивидуальным образом жизни, а также приёмом различных лекарственных препаратов. К сожалению, не существует единого биомаркёра для мониторинга успешного или физиологического процесса старения. Не менее важно научиться определять оптимальное состояние здоровья для того или иного возраста пациентов, выявить стратификацию риска развития возраст-ассоциированных состояний.

Существует панель маркёров, которые характеризуют выживаемость, здоровье в пожилом возрасте, заболеваемость и потерю трудоспособности в зависимости от возраста [Пальцев, Кветной, 2006, Прощаев и др., 2013]. На сегодняшний день нет «золотого стандарта» для измерения здорового процесса старения и единственного биомаркёра, который обладал бы высокой чувствительностью и специфичностью. Вышеизложенное подтверждает актуальность данной статьи.

Риски развития гериатрических синдромов, определяемые функциональными биомаркерами старения

Среди функциональных биомаркеров старения выделяют такие показатели физической функции и антропометрии, как скорость ходьбы, баланс в позе стоя, индекс массы тела, объём талии, мышечная масса (табл. 1).

Нарушение этих показателей также определяет развитие гериатрических синдромов, которые также приводят к преждевременному старению организма. Например, скорость ходьбы и баланс в позе стоя могут показать нарушения общей двигательной активности, снижение устойчивости и походки. Сила хвата и мышечная масса – риск развития синдрома саркопении [Горелик и др., 2011].

Таблица 1
Table. 1

Физическая функция и антропометрия
Physical function and anthropometry

Показатель	Ценность измерения	Прогнозирование исхода
Скорость ходьбы	Высокая	Смертность
Баланс в позе стоя	Высокая	Смертность
Сила хвата	Высокая	Сердечно-сосудистые заболевания; когнитивные нарушения; смертность
Индекс массы тела	Высокая	Сердечно-сосудистые заболевания; снижение когнитивной функции; смертность
Объём талии	Высокая	Сердечно-сосудистые заболевания
Мышечная масса	Высокая	Смертность

Избыточный индекс массы тела и превышение допустимого объёма талии приводят к развитию метаболического синдрома, сердечно-сосудистым заболеваниям, нарушениям толерантности к глюкозе или сахарному диабету. Дефицит массы тела свидетельствует о риске развития синдрома мальнутриции [Прощаев и др., 2007, Ильницкий и др., 2012, Крулёвский и др., 2015].

Все эти данные в совокупности могут быть биомаркерами старения, риска развития возраст-ассоциированных заболеваний, но они не могут давать чёткой картины о биологическом возрасте.

Молекулярные биомаркёры – предикторы развития возраст-ассоциированных заболеваний

На сегодняшний день хорошо известна классическая теория старения у людей. В её основе лежит прямая зависимость между возрастом и накоплением в клетках активных форм кислорода (ROS), поврежденных участков ДНК, нарушением функций митохондрий, ослаблением антиоксидантных механизмов защиты и укорочением теломераз. Как правило, многие из перечисленных биомаркёров увеличиваются до определённого возраста, который совпадает со статистическим показателем средней продолжительности жизни. Однако после достижения этого показателя было описано возникновение эффекта «плато» или даже уменьшение уровня некоторых из

вышеупомянутых биомаркёров. На основе свободно-радикальной теории старения было принято, что концентрация активных форм кислорода, синтезированных митохондриями, накапливается на протяжении всей жизни человека и приводит к возникновению хронического оксидативного стресса в пожилом возрасте. Антиоксидантные механизмы защиты и репарационная функция ДНК значительно ухудшаются по мере старения организма. Накопление повреждений в структуре ДНК рассматривается как процесс, возникающий в ответ на старение организма. С возрастом происходит нарушение стабильности в структуре ДНК, что повышает частоту цитогенетических изменений и приводит к развитию таких заболеваний, как инсулиннезависимый сахарный диабет, рак, сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения [Biein, 2005, Berrut et al., 2013]. Однако после линейного увеличения числа поврежденных участков ДНК до возраста 60–70 лет этот показатель достигает отметки «плато» и начинает уменьшаться после 85 лет. Также стоит отдельно упомянуть роль теломеров, которые выполняют защитную функцию и находятся на концах хромосом. Чем длиннее теломеры и выше теломеразная активность, тем стабильнее геном, сохраннее целостность ДНК и благоприятнее прогноз в отношении процесса старения. В таблице 2 приведены молекулярные биомаркеры с прогнозируемым исходом.

Таблица 2
Table. 2

Молекулярные биомаркёры для оценки структуры ДНК
Molecular biomarkers for the evaluation of the structure of DNA

Биомаркеры	Ценность змерения	Прогнозирование исхода
Повреждение хромосом/ДНК	Низкая	Старение (средний уровень достоверности)
Длина теломер	Низкая	Смертность (средний уровень достоверности)
Репарация ДНК	Низкая	–

Примечательное открытие, утверждающее, что укорочение теломеров коррелирует с состоянием здоровья у людей и тот факт, что длина теломер может изменяться под действиями факторов окружающей среды, повысили спрос на создание точных методов диагностики для определения длины теломеров.

Теломеры («наконечники») – повторяющиеся последовательности нуклеотидов (4–15 тыс п.о.), располагающиеся на концах хромосом, которые играют важнейшую роль, участвуя в репликации ДНК. Теломеры представляют некодирующую тандемную последовательность, состоящую из TTAGGG нуклеотидов на концах хромосом всех позвоночных, включая людей. На 3’- конце теломеров существует нависающий участок, состоящий преимущественно из G нуклеотидов, который играет важнейшую роль в их функции. Этот участок сгибается вокруг своей оси, образуя петлевую структуру, известную также как теломерная петля или Т-петля, и напоминает по форме канцелярскую скрепку [Ashraf et al. 2015].

При каждой репликации хромосом теломеры укорачиваются, т. е. дочерняя ДНК оказывается несколько короче материнской. Механизм укорочения теломер при каждой репликации был впервые описан в 1971 г. российским биологом А.М. Оловниковым. Э. Блекберн в 1987 г. открыла фермент теломеразу, которая восстанавливает исходную длину теломер. Было экспериментально показано, что активация теломеразы в исчерпавших лимит Хейфлика клетках действительно приводит к возобновлению пролиферации [Bodnar et al., 1998]. Фермент теломераза состоит из двух основных субъединиц, кодируемых разными генами: TR или TER (Telomerase RNA component) –

матричная теломеразная РНК и TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) – теломеразная обратная транскриптаза. TR экспрессируется во всех клетках, а TERT – только в гаметах и в трансформированных (раковых), а также ограниченно в стволовых клетках. Только при наличии обеих субъединиц теломераза активна. Отсутствие лимита Хейфлика (клеточного старения) в опухолевых клетках объясняется наличием в них теломеразной активности, а то, что дети начинают стареть каждый раз с нуля, а не с того уровня, до которого успели постареть клетки их родителей к моменту зачатия, – наличием теломеразы в гаметах [Eisenhauer et al., 1997, Turner, Hartshorne, 2013]. Серьезным подтверждением основополагающей роли укорочения теломер в старении человека служат исследования клеток людей, страдающих прогериями – очень редкими болезнями преждевременного старения. К прогериям относят: синдром Хатчинсона-Гилфорда, синдром Вернера и синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия). Патогенез всех этих болезней разный, но во всех случаях теломеры в клетках таких больных оказались с рождения либо в первые годы жизни резко укороченными (в разной степени при разных формах прогерий) [Frijhoff et al 2015].

Атеросклеротические изменения сердца и сосудов, возрастные изменения в других органах, истончение и морщинистость кожи, поседение и потеря волос и другие симптомы старения развиваются у таких больных значительно раньше, чем у лиц, стареющих с нормальной скоростью [Allsop et al., 1992, Wyllie et al., 2000; Dreesen et al., 2013]. Таким образом, причинная связь естественного старения организмов с репликативным старением клеток в подобных случаях сомнений не вызывает.

«Нормальный» процесс старения и развитие хронических заболеваний сопровождаются увеличением поврежденных участков ДНК, хромосомными абберациями и укорочением теломеров. Важно отметить, что люди, превышающие отметку средней продолжительности жизни, в особенности лица 90–99 лет, 100–109 лет, 110 лет и старше (долгожители), демонстрируют иную картину развития заболеваний по сравнению с изучаемой когортой (до 60–70 лет) [DiMaria-Ghalili et al., 2016]. Более того, всё больше данных свидетельствуют о том, что показатели стабильности хромосом, активности механизмов репарации ДНК и антиоксидантных механизмов защиты у лиц старше 85 лет сопоставимы с аналогичными показателями в молодом организме. Однако нет данных о том, происходит это вследствие здорового образа жизни или влияния генетических факторов [Avdagić et al., 2013].

Таким образом, долгожители опровергают классические теории старения, которые гласят о прямой корреляции между процессом старения организма и накоплением повреждений в структуре ДНК, геномной нестабильностью и укорочением теломеров. Напротив, у данных лиц наблюдаются высокая способность системы механизмов репарации ДНК и теломеразная активность, которые можно даже сопоставить с аналогичными показателями у молодых людей. Является ли этот феномен следствием влияния наследственных факторов или здорового образа жизни на внутриклеточные процессы, ещё предстоит узнать. В заключении можно сделать вывод, что такие параметры, как целостность структуры ДНК, стабильность генома, антиоксидантные механизмы защиты или длина теломеров, основываясь на вышеперечисленных доказательствах, не подходят для роли биомаркёров процесса старения.

Обзор современных биомаркеров старения

Особое внимание уделяется современным молекулярным биомаркёрам старения, среди которых микроРНК, билирубин, конечные продукты гликации и др. (табл. 3).

Таблица 3
Table. 3

Современные маркеры старения
Modern markers of aging

	Ценность измерения	Прогнозирование исхода
Билирубин (в основном неконъюгированный)	Высокая	Сердечно-сосудистые заболевания; смертность от сердечно-сосудистых заболеваний
Конечные продукты гликации	Низкая	Сердечно-сосудистые заболевания
Металлотионеины	Низкая	Старение головного мозга
Метилирование ДНК	Низкая	–
МикроРНК	Низкая	Старение сердечно-сосудистой системы (средний уровень достоверности)

Билирубин – тетрапиррол (белок из четырех пиррольных колец, связанных метановыми мостиками), происходящий из гема – составной части гемоглобина. Билирубин изучается как потенциальный биомаркёр для определения резистентности к хроническим неинфекционным заболеваниям. По некоторым данным, небольшое увеличение концентрации билирубина в сыворотке крови ассоциируется с пониженным риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Последние данные связывают показатели билирубина и причины смертности от возраст-ассоциированных заболеваний, в частности такие хронические заболевания, как рак и сахарный диабет 2 типа. Следовательно, есть все основания полагать, что билирубин в будущем сможет стать биомаркёром низкого риска развития хронических заболеваний и предиктором смертности от всех причин, а также новым биомаркёром успешного процесса старения [McCarty, 2013].

Конечные продукты гликации (AGEs) – ещё одни потенциальные биомаркёры здорового процесса старения. Белковые модификации, образующиеся после неферментативного гликирования, это нормальные посттрансляционные изменения, возникающие в ответ на взаимодействие между глюкозой и белковыми аминогруппами. Данный механизм известен как «Реакция Майяра» и приводит к образованию конечных продуктов гликации. Примечательно, что конечные продукты гликации таких долго живущих белков, как коллаген, накапливаются при нормальном процессе старения. При накоплении они могут непосредственно сами участвовать в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек и нейродегенеративных изменений, либо делают это опосредованно – через взаимодействия с своими специфическими AGE-рецепторами [Xue et al., 2014].

Гликирование (неферментативное гликозилирование, реакция Майяра) – процесс взаимодействия сахаров с белками или липопротеинами, который проводит к образованию конечных продуктов гликирования. Данные продукты могут служить фактором развития множества дегенеративных заболеваний, таких как атеросклероз, хроническая почечная недостаточность и болезнь Альцгеймера, а также играют ключевую роль в процессе старения.

Конечные продукты гликирования влияют практически на все виды клеток в организме и рассматриваются как один из факторов развития хронических заболеваний в процессе старения. Считается, что конечные продукты гликирования также играют важную роль в возникновении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете 2 типа.

При влиянии определённых патологических условий, например, под действием оксидативного стресса, у пациентов с гипергликемией и гиперлипидемией процесс образования конечных продуктов гликирования может значительно превышать допустимый уровень. Также известно, что конечные продукты гликирования выступают в роли провоспалительных медиаторов при гестационном сахарном диабете. Образование и

накопление конечных продуктов гликирования запускает механизмы развития заболеваний, связанных с процессом старения. Конечные продукты гликирования инициируют внутриклеточные повреждения путём образования поперечных (межмолекулярных) связей (cross linking) и вызывают апоптоз. Конечные продукты гликирования образуют фотосенсибилизаторы в хрусталике глаза, что объясняет их участие в развитии катаракты. Пониженная функция мышечной ткани также ассоциирована с конечными продуктами гликирования [Jahan et al., 2015].

Конечные продукты гликирования обладают следующим диапазоном патологических эффектов:

- вызывают повышенную проницаемость сосудов;
- вызывают повышенное артериальное давление;
- ингибируют сосудистую дилятацию при взаимодействии с оксидом азота;
- запускают процесс окисления липопротеидов низкой плотности в стенках артерий (главный фактор риска развития атеросклероза);
- связываются с эндотелиальными и мезангиальными клетками и вызывают секрецию различных цитокинов;
- усиливают влияние оксидативного стресса на клетку.

Белки подвергаются гликированию при помощи остатков лизина. Самыми богатыми участками лизина у людей являются гистоны, располагающиеся в ядрах клеток.

Рецепторы конечных продуктов гликирования (RAGE) обнаруживаются во многих клетках (эндотелиальные клетки, клетки гладкой мышечной ткани, клетки иммунной системы) тканей легких, печени и почек. При этом связывание рецепторов с конечными продуктами гликирования приводит к развитию хронических воспалительных заболеваний, связанных с процессом старения: атеросклероз, артрит, инфаркт миокарда, нефропатия, ретинопатия, нейропатия и др. Патогенез связан с активацией ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB) после присоединения конечных продуктов гликирования к специфическим рецепторам RAGE. NF-κB, в свою очередь, контролирует экспрессию нескольких генов, отвечающих за воспалительный процесс в организме [Farid et al., 2013, Xue et al, 2014, Jahan et al., 2015].

Кислород является важной молекулой для синтеза биологически активных веществ, например, гормонов и АТФ. Кислород активирует множество внутриклеточных ферментов, вовлекая их в различные функции жизнедеятельности клетки. Несмотря на то, что кислород является необходимым элементом нормальной жизнедеятельности клетки, активные формы кислорода (АФК; ROS) иногда повреждают такие внутриклеточные молекулы, как ДНК и белки. Этот процесс называется оксидативным стрессом. Активные формы кислорода являются результатом метаболизма, ионизирующей радиации и канцерогенов, которые непосредственно взаимодействуют со структурой ДНК и приводят к её повреждению. В процессе метаболизма небольшая часть кислорода преобразуется в супероксид анионы (высокотоксичные кислородные радикалы) из-за потери одного электрона; супероксид анион затем последовательно превращается в кислород и в пероксид водорода при помощи супероксиддисмутазы (SOD). Пероксид водорода восстанавливается до воды при помощи каталазы или глутатионпероксидазы. Однако если ферменты не справляются со своей функцией, ионы железа (II) окисляются пероксидом водорода, что приводит к образованию крайне реактивного гидроксильного радикала и вызывает разрушение многих органических веществ клетки (реакция Фентона). Гидроксильный радикал также образуется под воздействием ультрафиолетового облучения или ионизирующей радиации на организм. Гидроксильный радикал взаимодействует с липидами, образуя липидный пероксид. Оксид азота, также известный как эндотелиальный фактор релаксации (EDRF), образуется при помощи NO синтетазы. Оксид азота и супероксид аниона могут взаимодействовать с образованием цитотоксичного пироксинитрита [Martin, Grocott, 2013, Avdagić et al., 2013].

В последнее время оксидативный стресс активно изучался с целью лучше понять механизмы защиты и взаимосвязь между оксидативным повреждением и процессом старения. На сегодняшний день разработано множество методов для обнаружения веществ, относящихся к активным формам кислорода. К таким веществам можно отнести супероксид анионы, супероксиддисмутазу, глутатионы, глутатионредуктазу, глутатионпероксидазу и другие.

Оксид азота (NO) также известен как эндотелиальный фактор релаксации и антиагрегатное вещество. Он играет роль нейротрансмиттера у нейтрофилов и цитотоксического вещества в активированных макрофагах. Оксид азота взаимодействует с супероксид анионом с образованием высокотоксичного пироксинитрита. Скорость реакции между оксидом азота и супероксид анионом превышает взаимодействие последнего с супероксиддисмутазой в 3 раза. Главная роль оксида азота – активация гуанилатциклазы. В связи с тем, что оксид азота является свободным радикалом, он проявляет высокую нестабильность. Все метаболиты оксида азота обладают отличительной активностью [Avdagić et al., 2013].

Металлотионеины (MTs) – низкомолекулярные белки, богатые цистеином. Их функция значительно снижена у пожилых людей. Металлотионеины играют жизненно-важную роль в цинковой регуляции транскрипции генов, ответственных за рост, пролиферацию, дифференцировку множества клеток, а также за развитие ключевых молекулярных путей, активизирующихся при нервной деятельности. Есть экспериментальные доказательства того, что защитные механизмы, инициированные металлотионеинами, активизируются по мере старения мозга и приводят к смягчению последствий оксидативного и нитративного стресса. Металлотионеины могут также выступать в роли акцепторов свободных радикалов и ингибировать формирование телец Чарноли (Charnoly body), таким образом сохраняя защитную функцию митохондрий и их положительное влияние на защиту нервных клеток в процессе старения головного мозга [Thirumoorthy et al., 2011].

Совсем недавно была усовершенствована любопытная модель «эпигенетических часов». В её основу был добавлен анализ мононуклеарных клеток, выделенных из периферической крови долгожителей и их потомков. Модель «эпигенетических часов» представляет мультивариантный способ оценки хронологического возраста, основанный на уровне метилирования 353 динуклеотидных маркеров, известных также как CpG островки. Протяжённость и структура CpG островков независимо коррелирует с хронологическим возрастом и смертностью. Дальнейшее изучение необходимо для ответа на вопрос: происходят ли изменения в CpG участках и старение организма как два сочетанных механизма или эти два процесса имеют друг к другу причинно-следственную связь [Morley, 2014, Pashkovskiy, Ryazansky, 2013].

Эпигенетические изменения – это лишь один из изучаемых маркёров нарушения молекулярных процессов при старении, который в будущем может стать предиктором здорового процесса старения. Последние исследования были направлены на изучение нового молекулярного маркёра p16NK4a, который известен своей способностью ингибировать циклин-зависимую киназную активность. Длительная экспрессия p16NK4a способствует физиологическому старению клетки путём угнетения её регенеративной способности и инициации необратимого ареста клеточного цикла. Однако p16NK4a играет важную роль в поддержании гомеостаза, контролируя супрессию опухолевого роста и биологические процессы старения.

На данный момент проводится изучение p16NK4a в различных популяциях людей, используя разнообразные виды клеток. В дальнейшем p16NK4a будет применяться как один из биомаркёров естественного процесса старения [Pustavoitau et al., 2016].

Наконец, микроРНК (миРНК) – одноцепочечные некодирующие молекулы РНК, состоящие из 21–23 нуклеотидов, которые регулируют огромный спектр биологических процессов, также рассматриваются в качестве маркёров старения. Изначально считалось,

что эти маленькие молекулы РНК приводят к старению только у круглых червей (C. elegans) и по-разному экспрессируют у молодых и пожилых особей. Интересно, что миРНК представляют стабильные молекулы даже в сыворотке/плазме, что делает их идеальными маркёрами для использования в клинической практике. Из многочисленных миРНК, которые экспрессируют в геноме человека, потенциальными кандидатами для анализа естественного процесса старения являются молекулы: miR-146, miR-155, miR-21 и miR-126. Детальное изучение данных молекул позволило выявить корреляцию между старением и ухудшением здоровья. В частности, при изучении миРНК удалось дифференцировать начальную стадию болезни Альцгеймера и острых когнитивных нарушений от молекулярных процессов, протекающих у здоровых людей. МикроРНК также могут служить в качестве циркулирующих биомаркёров старения сердечно-сосудистой системы и других нарушений. В дальнейших исследованиях предстоит изучить чувствительность и специфичность миРНК для того, чтобы научиться различать нормальный процесс старения от патологического. МиРНК, как правило, вызывают «молчание» генов путём связывания с таргетными участками, расположенными на 3’-конце определенной миРНК. Было доказано, что миРНК вовлечены в целый ряд биологически значимых процессов, например: контроль клеточного цикла, апоптоз , процесс дифференцировки стволовых клеток, гематопоэз, гипоксия, развитие скелетной и сердечной мышц, нейрогенез, секреция инсулина, метаболизм холестерина, механизм старения, иммунный ответ и другие. Помимо этого, высокая ткань-специфическая экспрессия и регуляция экспрессии в строго определённые временные интервалы в ходе эмбриогенеза подчёркивают, что миРНК играют ключевую роль в процессах дифференцировки и обеспечении жизнедеятельности различных тканей [Buermans et al., 2016].

Выводы

Учитывая сложность и многообразие биологических и молекулярных механизмов старения, отсутствия единственного биомаркёра, по которому можно было бы судить о физиологическом процессе старения, становится очевидным, что на сегодняшний день стоит задача по разработке новых методик для определения молекулярных изменений, происходящих при старении.

Они должны стать гораздо более информативными, чем существующие на сегодняшний день липидные, пептидные и гормональные биомаркёры крови, которые рутинно анализируют в клинической практике. Очень часто недооценивается высокая информативность этих методов при сочетании с хорошо изученными маркёрами физических и функциональных параметров.

На сегодняшний день тестируется огромное множество новых биомаркёров с использованием самых передовых технологий. В перспективе это позволит детальнее изучить нарушения на молекулярном уровне и объяснить последующие изменения, возникающие в клетке. В связи с востребованностью изучения информативных биомаркёров старения с каждым годом растёт количество потенциальных кандидатов на проведение молекулярно-генетических исследований. Как ожидается, при помощи метаболомики, протеомики и геномики удастся собрать воедино все необходимые знания и выбрать новые высокоинформативные биомаркёры старения. Однако чтобы окончательно доказать неэффективность классических методов для определения состояния здоровья в процессе старения, может потребоваться дополнительное время. В ближайшем будущем нам предстоит выяснить, какие именно маркёры получат статус «надёжных предикторов» биологически нормального процесса старения и помогут выявить оптимальный метод определения состояния здоровья пациентов, связанного со старением.

Список литературы

References

1. Горелик С.Г., Ильницкий А.Н., Журавлёва Я.В. 2011. Основные клинические синдромы в гериатрической практике. Научные ведомости Белгородского государственного университета, 22 (117): 100–105.

Gorelik S.G., Il'nitskiy A.N., Zhuravleva Ya.V. 2011. Osnovnye klinicheskie sindromy v geriatricheskoy praktike [Main clinical syndromes in geriatric practice]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta, 22 (117): 100–105. (in Russian)

2. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. 2012. Специализированный гериатрический осмотр. Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича, 4–5: 66–84.

Il'nitskiy A.N., Proshchaev K.I. 2012. Spetsializirovannyy geriatricheskiy osmotr [Specialized geriatric examina-tion]. Gerontologicheskiy zhurnal im. V.F.Kuprevicha, 4–5: 66–84. (in Russian)

3. Крулевский В.А., Губарев Ю.Д., Горелик С.Г., Кветной И.М. 2015. Роль современной диагностики в гериатрии с позиций таргетности. Клиническая геронтология, 3 (2): 44–51.

Krulevskiy V.A., Gubarev Yu.D., Gorelik S.G., Kvetnoy I.M. 2015. Rol' sovremennoy diagnostiki v geriatrii s pozitsiy targetnosti [The role of modern diagnostics in geriatrics from the position of targeting]. Klinicheskaya gerontologiya, 3 (2): 44–51. (in Russian)

4. Пальцев М.А., Кветной И.И. 2006. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М., ОАО Изд-во «Медицина», 384.

Pal'tsev M.A., Kvetnoy I.I. 2006. Rukovodstvo po neyroimmunoendokrinologii [A guide to neuroimmunoendo-crinology]. M., OAO Izd-vo «Meditsina», 384. (in Russian)

5. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Коновалов С.С. 2007. Избранные лекции по гериатрии. СПб., «Прайм-Еврознак», 778.

Proshchaev K.I., Il'nitskiy A.N., Konovalov S.S. 2007. Izbrannye lektsii po geriatrii [Selected lectures on geriatrics]. SPb., «Praym-Evroznak», 778. (in Russian)

6. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Колпина Л.В., Горелик С.Г., Фесенко В.В., Кривцунов А.Н. 2013. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста. Успехи геронтологии, 3: 79–82.

Proshchaev K.I., Il'nitskiy A.N., Krivetskiy V.V., Varavina L.Yu., Kolpina L.V., Gorelik S.G., Fesenko V.V., Krivtsunov A.N. 2013. Osobennosti klinicheskogo osmotra patsienta pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Features of clinical examination of the patient elderly and senile]. Uspekhi gerontologii, 3: 79–82. (in Russian)

7. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Трофимов А.В., Полякова В.О., Севастьянова Н.Н., Кветной И.М. 2011. Морфофункциональные основы пептидной регуляции старения. Успехи современной биологии, 131 (2): 115–121.

Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Trofimov A.V., Polyakova V.O., Sevast'yanova N.N., Kvetnoy I.M. 2011. Morfofunktsional'nye osnovy peptidnoy regulyatsii stareniya. Uspekhi sovremennoy biologii [Morphofunctional bases of peptide regulation of aging]. 131 (2): 115–121. (in Russian)

8. Ashraf J, Ahmad S, Choi I. 2015. Recent advances in detection of AGEs: Immunochemical, bioanalytical and biochemical approaches. IUBMB Life, 67(12): 897–913.

9. Avdagić N, Zaćiragić A, Babić N. 2013. Nitric oxide as a potential biomarker in inflammatory bowel disease. Bosn J Basic Med Sci, 13(1): 5–9.

10. Berrut G., Andrieu S., Bergma H., Cassim B., Cerreta F., Cesari M., Cha H.B., Chen L.K., Cherubini A., Forette F., Franco A., Guimaraes R., Robledo L.M., Jauregui J., Khavinson V., Lee W.J., Benetos A. 2013. Promoting access to innovation for frail old persons. The Journal of Nutrition, Health & Aging, 17 (8): 688–693**.**

11. Biein B. 2005. An older person as a subject of comprehensive geriatric approach. Rocz. Akad. Med. Bialymst, 50: 189–192.

12. Buermans H., Ariyurek Y., Van Ommen G. 2016. New methods for next generation sequencing based microRNA expression profiling. BMC Genomics, 11: 716.

13. DiMaria-Ghalili R.A., Sullivan-Marx E.M. 2014. Inflammation, functional status, and weight loss during recovery from cardiac surgery in older adults: a pilot study. Biol Res Nurs, 16 (3):344–352.

14. Farid K., Zhang Y., Bachelier D., Gilson P., Teixeira A., Safar M., Blacher J. 2013. Cognitive impairment and malnutrition, predictors of all-cause mortality in hospitalized elderly subjects with cardiovascular disease. Arch Cardiovasc Dis, 106 (4):188–195.

15. Frijhoff J., Winyard P., Zarkovic N. 2015. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. Antioxid Redox Signal, 23 (14): 1144–1170.

16. Jahan H., Choudhary M. 2015. Glycation, carbonyl stress and AGEs inhibitors: a patent review. Expert Opin Ther Pat, 25 (11): 1267–1284.
17. Martin D., Grocott M. 2013. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. Crit Care Med, 41 (2): 423–432.
18. McCarty M. 2013. Serum bilirubin may serve as a marker for increased heme oxygenase activity and inducibility in tissues a rationale for the versatile health protection associated with elevated plasma bilirubin. Med Hypotheses, 81 (4):607–610.
19. Morley J. 2014. Cognition and nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 17 (1):1–4.
20. Pashkovskiy P., Ryazansky S. 2013. Biogenesis, evolution, and functions of plant microRNAs. Genetics, 13 (5): 1156–1159.
21. Pustavoitau A., Barodka V., Sharpless N., Torrice C. 2016. Role of senescence marker p16 INK4a measured in peripheral blood T-lymphocytes in predicting length of hospital stay after coronary artery bypass surgery in older adults. Experimental Gerontology, 74: 29–36.
22. Thirumoorthy N., Shyam Sunder A., Manisenthil Kumar K. 2011. A review of metallothionein isoforms and their role in pathophysiology. World J Surg Oncol, 9: 54–62.
Xue J., Ray R., Singer D., Böhme D. 2014. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) specifically recognizes methylglyoxal-derived AGEs. Biochemistry, 53 (20): 3327–3335.