

Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения

О.С. Грознова¹, И.М. Миклашевич¹, В.Ю. Воинова¹, М.А. Школьникова¹, О.Н. Ткачева²,
Е.Н. Дудинская², И.А. Ковалев¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Biomarkers of early cardiovascular aging

O.S. Groznova¹, I.M. Miklashevich¹, V.Yu. Voinova¹, M.A. Shkolnikova¹, O.N. Tkacheva²,
E.N. Dudinskaya², I.A. Kovalev¹

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Clinical and Research Center of Gerontology of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Интенсивность и скорость старения организма (если не рассматривать токсические воздействия) в наибольшей мере регулируются генетическими аспектами, негативная роль которых зависит от патогенности мутации. При легком варианте генетического «дефекта» отсутствуют клинические признаки, по которым можно было бы причислить индивидуума к числу лиц с определенным известным генетическим синдромом, но выявляются биохимические, иммунологические, сосудистые и прочие аномалии, предрасполагающие к патологическому старению. В самом тяжелом случае, например при прогерии, патологическое старение — основной фенотипический признак, проявляющийся уже в детском возрасте. Весь спектр промежуточных состояний и составляет предмет исследования при патологическом старении. В обзоре наибольшее внимание уделено старению у лиц, не имеющих валидируемых признаков заболеваний: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета или гипергликемии натошак, гиперлипидемии и прочих; представлены основные направления поиска биомаркеров старения (размер и скорость укорочения теломер, разрывы их концевых петель; экспрессия белков воспаления, белков синаптических взаимодействий и нейротрофических процессов; биогенез митохондрий; дисфункция эндотелия; активность метилирования ДНК).

Ключевые слова: дети, сердечно-сосудистое старение, биомаркеры старения, дисфункция эндотелия.

Для цитирования: Грознова О.С., Миклашевич И.М., Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н., Ковалев И.А. Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(4): 11–18. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–11–18

Genetic aspects regulate the intensity and rate of aging (no toxic effects considered), their negative role depends on the pathogenicity of the mutation. The light variant of the genetic “defect” has no clinical signs which feature a certain known genetic syndrome, but it has the biochemical, immunological, vascular and other abnormalities leading to pathological aging. In the most severe case, e.g. progeria, pathological aging is the main phenotypic symptom that manifests already in childhood. The subject of the pathological aging research covers the whole range of intermediate states. The review focuses on aging in individuals without validated signs of disease: coronary heart disease, hypertension, diabetes or fasting hyperglycemia, hyperlipidemia, and others. The authors present the main searching directions of aging biomarkers (size and speed of telomere shortening, breaks in their terminal loops; expression of inflammatory proteins, synaptic interactions proteins and neurotrophic processes; mitochondrial biogenesis; endothelial dysfunction; DNA methylation activity).

Key words: children, cardiovascular aging, aging biomarkers, endothelial dysfunction.

For citation: Groznova O.S., Miklashevich I.M., Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A., Tkacheva O.N., Dudinskaya E.N., Kovalev I.A. Biomarkers of early cardiovascular aging. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(4): 11–18 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–11–18

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-7511-3240 e-mail: ogroznova@gmail.com

Миклашевич Ирина Михайловна — к.м.н., зав. детским кардиологическим отделением Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8635-6216

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228

Школьникова Мария Александровна — д.м.н., проф., науч. рук. Научно-

исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7115-0186

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., проф., дир. Российского геронтологического научно-клинического центра

Дудинская Екатерина Наильевна — к.м.н., зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра

129226, Москва, 1-ая Леонова ул., д. 16

Ковалев Игорь Александрович — д.м.н., проф., зав. отделом детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228

125412 г. Москва, Талдомская ул., д. 2

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(4)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(4)

Старение организма представляет собой совокупность естественных, ассоциированных со временем, длительно протекающих биологических процессов, результатом которых является смерть организма. Старение — мало изученный процесс. Основная проблема в исследованиях состоит в недостаточности знаний о переходе нормального, физиологического, «здорового» старения в патологическое. Главное отличие патологического старения от «здорового» заключается в более высоком риске проявления заболеваний, связанных с возрастом, таких как сердечно-сосудистые, нейродегенеративные, сахарный диабет и прочие, неблагоприятно влияющих на качество и продолжительность жизни.

У каждого человека процесс старения протекает индивидуально. Количество прожитых лет не всегда адекватно отражает степень старения организма. Известны внешние воздействия, влияющие на старение, такие как образ жизни, характер питания, социальный статус, вредные привычки, неблагоприятные экологические факторы, прием лекарственных препаратов и др. Роль этих факторов активно обсуждается в медицинской литературе [1–7]. На эти факторы мы можем повлиять и изменить их, поэтому им уделяется первостепенное внимание. Но изменение только внешних факторов не приведет к оптимизации и замедлению негативного воздействия времени на организм. У лиц, проживающих в одинаковых условиях и имеющих схожий образ жизни, наблюдается разная подверженность развитию заболеваний и функциональных нарушений, связанных со старением. У каждого человека существуют индивидуальные биологические особенности, позволяющие ему с большим или меньшим успехом адаптироваться к среде обитания. Практически все эти особенности генетически детерминированы.

В настоящее время выделяют следующие поисковые направления, в которых ведется анализ индивидуальных биомаркеров протекания старения:

- исследование теломер;
- изучение морфологии клеток *in vitro*;
- изучение генома, транскриптома, протеома и метаболома, отражающих экспрессию белков воспаления, синаптических взаимодействий и нейротрофических процессов [8, 9];
- исследование биогенеза митохондрий;
- определение параметров дисфункции эндотелия (уменьшения его ангиогенных свойств);
- изучение метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК);
- поиск биомаркеров раннего сосудистого старения при моногенных заболеваниях, сопровождающихся преждевременным старением.

Теломеры. Это концевые участки молекулы ДНК, которые состоят из повторяющейся последовательности нуклеотидов TTAGGG. Теломеры представ-

ляют собой «внутренние часы», регулирующие продолжительность жизни клетки за счет сокращения своей длины во время каждого клеточного деления. Именно клетки с короткими теломерами первыми погибают под воздействием неблагоприятных внешних факторов. Поэтому средняя длина теломер была предложена в качестве одного из первых биомаркеров старения [10]. Однако если еще относительно недавно длинные теломеры ассоциировались с большей продолжительностью жизни, то в настоящее время эта ассоциация неоднозначна: длина теломер имеет значение, но также важны скорость их укорочения, образование *t*-петель и др. И все же в определенных когортах уменьшение длины теломер в раннем возрасте может рассматриваться как мера биологического старения и маркер риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Показана связь коротких теломер лейкоцитов в раннем детстве с утолщением комплекса интима-медиа стенки сонных артерий в школьном возрасте. Основными факторами, которые доказано ассоциировались с более короткими теломерами новорожденного в этом исследовании, были мужской пол ребенка, более молодой отцовский возраст и более высокий индекс массы тела матери. При этом данная корреляция сохранялась после коррекции влияния факторов риска неонатального периода. В то же время обратной силы данная закономерность не имеет, т.е. не все индивидуумы с наследственными синдромами, предопределяющими раннее старение, имеют укороченные теломеры. Так, в исследовании когорты больных с синдромом Дауна, который ассоциируется с ранним старением организма, не было установлено укорочения длины теломер [12].

Внимание исследователей сосредоточено не только на укорочении теломер. Появляется все больше доказательств того, что важное биологическое и клиническое значение имеет так называемое снятие защиты теломер, или их «распаковка». Теломеры формируют концевые *t*-петли, чтобы предотвратить появление двухцепочечных разрывов ДНК на концах хромосом. Двухцепочечные разрывы инициируют повреждение ДНК. Нарушение структуры *t*-петли, называемое «распаковка», может приводить к старению клеток, инициируя окислительный стресс и воспаление в тканях. Поэтому разрыв структуры *t*-петли теломер может рассматриваться в качестве маркера раннего старения, в том числе сердечно-сосудистого [13].

Голод у детей обоих полов, особенно начавшийся во внутриутробном периоде и раннем детском возрасте, может способствовать ускоренному старению с укорочением теломер. Однако прямого влияния на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их возникновения у 70-летних людей, подвергшихся голоду в неонатальном периоде и раннем детстве, не установлено [14].

Дети с психическими заболеваниями, связанными с ранним старением, имеют укороченные теломеры. Причем это укорочение не связано с приемом лекарственных препаратов или наличием сопутствующих заболеваний [15].

Обсуждаются попытки терапевтического воздействия, направленные на увеличение длины теломер. Они могут быть реализованы не во всех типах клеток. В качестве возможных механизмов рассматривается восстановление экспрессии генов, ответственных за синтез протекторов теломеразы и воздействие на активность каталитического компонента теломеразы (h-TERP) — фермента, который достраивает теломерные повторы ДНК [16].

Морфология клеток. Ряд исследователей в качестве маркера старения тканей организма предлагают оценку морфологии клеток *in vitro*. Однако применение этого метода в клинической практике резко ограничивается из-за его инвазивности. В исследованиях S. Oja (2018) [17] было выявлено, что площадь клеток — наиболее статистически значимый и удобный параметр для описания морфологических изменений, коррелирующих с маркерами биохимического старения. Исходно клетки тканей чрезвычайно однородны по размеру, но при многократных повторных делениях утрачивают эту однородность. Показатель различий минимального и максимального размеров дифференцированных клеток ткани коррелирует и является маркером оценки биологического старения. С увеличением площади клеток коррелирует экспрессия p16INK4a и активность бета-галактозидазы, тогда как экспрессия p21Cip1/Waf1 достигает максимума в начале остановки роста и впоследствии уменьшается. Средняя длина теломер сокращается по мере деления клеток с определенной скоростью, начиная с $8,2 \pm 0,3$ т.п.н. и достигая $6,08 \pm 0,6$ т.п.н. при старении. Анализ изображений клеток полезен для оценки старения в культурах клеток на протяжении всей жизни. Разработаны автоматизированные методы оценки морфологии клеток для определения степени старения [17].

Воспаление. Основными участниками старения организма в биохимическом плане являются хроническое воспаление и окислительный стресс. Окислительно-восстановительные процессы служат основой жизнедеятельности организмов. Они направлены на поддержание адаптации клеток к внешним воздействиям. Определенные концентрации окислителей в организме человека необходимы для физиологического протекания окислительно-восстановительных процессов. Примером необходимых окислителей могут быть некоторые витамины, без которых выживание клеток невозможно. Однако повышение концентрации окислителей наносит ущерб клеткам, способствуя старению и запуская патофизиологические механизмы различных возрастных заболеваний. Одним из важных окислителей, влияющих

на процесс старения организма, является хлорноватистая кислота (HOCl), образующаяся при участии миелопероксидазы и приводящая к хлорирующему окислительному стрессу. Хлорноватистая кислота — это мощный цитотоксический окислитель, продуцируемый нейтрофилами при хронических воспалительных процессах. В настоящее время доказана связь хлорирующего стресса с возникновением нейродегенеративных, сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза и рака. При всех этих заболеваниях патологический процесс реализуется через белковые субстанции, которые и подвержены хлорирующему стрессу в наибольшей мере [18].

Как изучать окислительно-восстановительные процессы в контексте старения организма? На чем сосредоточить внимание? Что избрать мишенью изучения? Количество вариантов невелико: можно изучать геном, транскриптом, протеом или метаболом. В прошлом объектом исследования в основном становились геном и метаболит как начальная и конечная точка реализации. В настоящее время перспективным для изучения считается протеом, поскольку он — часть фенотипа, в отличие от транскриптома, и в то же время гораздо более стабилен, чем метаболом. Возможно, что изучение процесса воспаления имеет и возрастной акцент: в детском возрасте более показательно в прогностическом аспекте изучение генома и транскриптома, в то время как в преклонном возрасте актуальнее изучение протеома и метаболома. Причины избыточного окисления протеинов, идентификация целевых окислительно-модифицированных белков и мониторинг их концентраций представляют собой в настоящее время многообещающие направления в изучении процесса патологического старения [19].

Механизм реализации патологического воздействия окислительного стресса осуществляется через воспаление, которое приводит к повреждению тканей, а в дальнейшем — к повреждению ДНК и апоптозу.

На протяжении всей жизни уровни экспрессии генов, кодирующих белки воспаления, синаптические и нейротрофические белковые молекулы в организме человека, взаимосвязаны и взаимно координируются. Изменения в уровне экспрессии лежат в основе возрастных нарушений. В первые годы жизни ребенка увеличивается экспрессия генов *TLR4*, *IL1R1*, *NFKB1*, *MOBP*, *PLA2G4A* и *PTGS2*, а также генов, ответственных за нейротрофические воздействия: *BDNF*, *NGF*, *PDGFA*, *SYN* и *DBN1*. Результат этого — рост нейронов, активизация глиальных, миелиновых и синаптических взаимодействий. Экспрессия генов, отвечающих за интенсивность синаптической передачи, таких как *GAP43* и *DBN1*, уменьшается с рождения и постепенно достигает определенного плато. Потенциально провоспалительными являются белки, синтез которых

кодируется генами *NFKB1*, *TRAF6*, *TLR4*, *IL1R1*, *TSPO* и *GFAP*. Экспрессия этих генов увеличивается в процессе старения, что приводит к провоспалительным изменениям и синаптической дисфункции [20]. Различные комбинации уровней экспрессии перечисленных генов определяют устойчивость организма человека с нейродегенеративным и нейродегенеративным заболеваниями. Реализация происходит через потерю нейронов, дендритный рост или обрезку, а также через изменения в микроглии. Таким образом, скоординированные изменения в транскрипции про- и противовоспалительных генов лежат в основе изменений синаптических, нейротрофических и воспалительных взаимодействий во время развития и старения.

Иммунная система человека осуществляет реализацию генетических предрасположенностей к раннему сердечно-сосудистому старению. Реализация эта происходит через протеом. На какие цитокины необходимо обращать внимание при изучении процесса старения? По сравнению с детским возрастом в пожилом возрасте достоверно увеличиваются концентрации интерлейкинов 13, 6, 12 (p70), 10, таких потенциально провоспалительных белков, как CCL2, CCL3, CCL4, CXCL8, CXCL9, CXCL10, а также интерферона-гамма, интерферона-2-альфа и VEGF. В то же время концентрации интерлейкинов 2, 4, 5, 1-бета и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в течение жизни не изменяются [21]. По своей сути указанные изменения могут рассматриваться как сопро-вождающие паравоспаление пожилого возраста.

В работе P. Minciullo и соавт. [22] в качестве провоспалительных цитокинов указывают на интерлейкины 1, 2, 6, 12, 15, 18, 22, 23, TNF- α и интерферон-гамма. В качестве противовоспалительных цитокинов выступают интерлейкины 1Ra, 4, 10 и TGF- β 1. Кроме того, в исследовании выявлено, что липоксин A4 и белки теплового шока выступают в качестве медиаторов цитокинов. Авторы рассматривают старение как сложный динамичный процесс взаимодействия провоспалительных и противовоспалительных агентов, который приводит к ремоделированию клеток организма. При этом процесс воспаления у пожилых людей протекает субклинически [22].

Лечебные мероприятия, направленные на предупреждение или снижение повреждающего действия цитотоксических окислителей (например, хлорноватистой кислоты), включают оптимизацию диеты, а также назначение нутрицевтиков с антиоксидантной направленностью [18].

Длительные физические упражнения могут активировать антиоксидантные механизмы и таким образом защищать нейроны и клетки эндотелия от окислительного стресса на ранней стадии старения [23]. Исследование на лабораторных крысах показало уменьшение количества карбониллов белка

(что свидетельствует о меньшей интенсивности окислительного стресса), увеличение активности антиоксидантных внутриклеточных ферментов — супероксиддисмутазы (SOD-1, SOD-2) и глутатионпероксидазы (GPx) у физически тренированных крыс по сравнению с контролем. Физическая нагрузка вызывает повышение активности 5'-AMP-активированной протеинкиназы (AMPK) и повышение концентрации белка, активирующего пролифератор пероксисом-1 активированного рецептора 1-альфа (PGC-1 α), что способствует нормализации редокс-баланса (баланса между окислением и восстановлением).

Дисфункция эндотелия. Старение организма связано с дисфункцией эндотелия и уменьшением его ангиогенных свойств. Старение характеризуется прогрессирующими нарушениями сердечно-сосудистого гомеостаза, снижением активности синтазы эндотелиального оксида азота, дисфункцией эндотелия и нарушением восстановления ткани после ишемического повреждения [24]. Причиной дисфункции эндотелия сосудов являются аномалии нейронов, первичные изменения в строении или первичные изменения в функции самих сосудов. Вопрос о первичности и вторичности приведенных изменений до сих пор актуален, поскольку в терапевтическом аспекте наиболее перспективно воздействие на первичное звено патогенеза. В исследовании M. Balbi и соавт. [25] было показано, что старение приводит к постепенному снижению точности ответов церебральных сосудов на активацию нейронов (что увеличивает риск развития деменции и инсульта). Для выявления первичности поражения сосудов или нейронов была исследована группа новорожденных мышей. Было доказано, что первично поражаются именно микрососуды, и это приводит к нарушению нейроваскулярного взаимодействия. В дальнейшем процесс распространяется на сосуды более крупного калибра [25].

Количество циркулирующих ангиогенных клеток, а также клеток-предшественниц снижается с возрастом вне зависимости от сопутствующих кардиометаболических факторов риска и толерантности к физической нагрузке. Физические нагрузки могут оказывать благотворное влияние на сердечно-сосудистую систему только путем поддержания количества и увеличения реактивности (быстроты активации) циркулирующих ангиогенных клеток [26].

Снижение экспрессии CD34 в клетках эндотелия сосудов можно рассматривать как маркер старения. Активизации воспаления у пожилых людей способствует повышение с возрастом концентрации агглютинин-I-лектина и эндогенной щелочной фосфатазы в эндотелиальных клетках сосудов. Повышение концентрации этих субстанций приводит к уменьшению экспрессии гликопротеина CD34 [27].

В плане лечения возможно воздействие на экспрессию гена *BPIFB4*. Именно увеличение его экспрессии приводит к рекрутированию гемопоэтических стволовых клеток, репаративной васкуляризации и реперфузии ишемизированной ткани [24].

Биогенез митохондрий. Структурная и функциональная целостность митохондрий поддерживается путем координации нескольких процессов (биогенеза, динамики и митофагии), которые в совокупности отражают качество работы митохондрий. Нарушение какого-либо из этих процессов приводит к дисфункциональному типу активности митохондрий. Одно из последствий таких изменений — образование и высвобождение молекулярных структур, связанных с повреждениями митохондрий — DAMP (damage-associated molecular patterns). Примером такого повреждения служит бесклеточная митохондриальная ДНК. Ряд исследователей связывают ее с инициированием хронического воспаления, поскольку она способна взаимодействовать с компетентными рецепторами подобно медиаторам воспаления, индуцируя воспалительный ответ [28]. Указанные изменения приводят к старению и дегенеративным заболеваниям. Исследования молекулярных маркеров повреждения митохондрий составляют новое современное направление в изучении процесса старения.

А. Турка и соавт. [15] в своих исследованиях показали, что стресс в раннем детском возрасте, приводящий к развитию психопатии, требующей употребления психотропных лекарств, отрицательно влияет на биогенез митохондрий. Причем этот эффект не является вторичным по отношению к использованию лекарственных препаратов или сопутствующим заболеваниям.

Организм человека представляет собой единый сложенный механизм, в котором взаимосвязаны все происходящие процессы. Функция митохондрий напрямую связана с функцией теломер [29]. Дисфункциональный тип активности митохондрий увеличивает концентрацию активных форм кислорода, что провоцирует окислительный стресс клеточных структур, включая ДНК теломер, в конечном счете приводя к их сокращению. Выделяют первичную дисфункцию митохондрий (например, при нарушении функции дыхательной цепи) и вторичную дисфункцию митохондрий, возникающую при метаболических, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых заболеваниях и др. При перечисленных заболеваниях описано и укорочение теломер, и нарушение биогенеза митохондрий. Сам факт наличия связи между функцией теломер и митохондрий позволяет по-новому взглянуть на возможные терапевтические аспекты проблемы старения.

Имеются сообщения о гендерных различиях функционирования митохондрий. Они начинают проявляться уже в раннем возрасте [30].

При исследовании митохондрий в сердце и мозге выявлены следующие различия: у женщин умеренно повышено количество митохондрий в сердечной мышце, в то время как у мужчин значительно повышено количество этих органелл в коре головного мозга. В сердце мужчин обнаруживаются фрагментированные, циркулярные и меньшие по размеру митохондрии по сравнению с митохондриями женщин, в то же время в кортикальных митохондриях не выявляются морфологические различия, зависящие от пола. Половые различия не обнаружены в белках Nox2 и Nox4, а также в течении O_2 -потребляющих/ H_2O_2 -продуцирующих процессов в гомогенате и синапсосомах мозга.

Относительное содержание митохондрий не уменьшается с возрастом. Не отмечается возрастных изменений в активности рецептора пероксисом 1 α и его нижестоящих мишеней — ядерного респираторного фактора-1 и фактора транскрипции митохондрий А. Кроме того, не наблюдается возрастных изменений активности в про- или антиапоптотических белках Bax и Bcl-2. В то же время показано, что апоптоз с возрастом прогрессирует, реализуясь через другие механизмы [31]. Физические упражнения приводят к благоприятным изменениям митохондрий в виде значительного увеличения относительного содержания митохондриальной ДНК, улучшению биогенеза митохондрий (на основе определения митофузина-2), антиоксидантной способности (на основе определения митохондриальной супероксиддисмутазы) и более низких уровней фосфорилированного гистона H2AX, который служит ранним маркером повреждения ДНК.

Роль реактивных форм кислорода в процессе старения клеток двояка: с одной стороны, они считаются вредными и рассматриваются как промоторы старения клеток, поскольку увеличивают окислительный стресс. С другой стороны, реактивные формы кислорода могут играть положительную роль, активируя гормональный ответ, часть которого — увеличение скорости дифференцировки митохондрий. Это может защитить организм от более тяжелых повреждений. Дифференцировка митохондрий проявляется увеличением их массы, (обнаруживается при окрашивании зеленым митотракером), повышением экспрессии активатора пролифератора пероксисом (PPAR γ) 1-альфа (PGC-1 α) и повышением активности сукцинатдегидрогеназы [32]. Таким образом, активные формы кислорода приводят к увеличению дифференцировки и биогенеза митохондрий, реализуя свое воздействие через увеличение концентрации свободных радикалов (супероксид-аниона).

Метилирование ДНК. В нескольких недавних исследованиях сообщалось о влиянии старения на уровне метилирования ДНК отдельных CpG-динуклеотидов, что дало возможность рассматривать

метилование ДНК в качестве одного из факторов старения. Наиболее сложно было найти выборку генов, в которых будет оцениваться уровень метилирования ДНК, которая бы адекватно отражала именно процесс старения и содержала промотор CpG генов. Такая выборка включает гены, ответственные за развитие нервной системы, дифференциацию нейронов и нейрогенез. Было показано, что продукт этих генов представлен не только в ткани мозга, но и в крови [33]. Поэтому кровь представляет собой перспективную субстанцию для изучения влияния возраста на метилирование ДНК.

Роль исследований моногенных заболеваний в определении биомаркеров раннего сосудистого старения. Поиску факторов, вызывающих раннее старение организма, способствуют исследования редких моногенных заболеваний, в клинической картине которых преобладают признаки ускоренного старения. Так, при гомоцистинурии — наследственном нарушении обмена аминокислоты метионина, возникающем вследствие мутаций гена *CBS*, кодирующего цистатионин-бета-синтазу, — наблюдается аномальное накопление гомоцистеина и его метаболитов (гомоцистина, гомоцистеин-цистеинового комплекса и др.) в биологических жидкостях. Высокая концентрация гомоцистеина ведет к дисфункции эндотелия сосудов и множественным тромбозам коронарных, церебральных и периферических сосудов, которые прогрессируют и приводят к ишемическим инсультам и инфарктам у подростков и молодых людей. Среди других симптомов заболевания — астеническое телосложение, подвывих хрусталиков, катаракта, глаукома, арахноидалия, деформации грудной клетки, кифосколиоз, раннее развитие остеопороза и патологические переломы, снижение интеллекта — многие напоминают признаки старения [34]. Гипергомоцистеинемия может быть также результатом мутаций гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). Наблюдение за данной группой больных позволяет определить повышенный уровень гомоцистеина как биохимический маркер, ведущий к тромбозам и раннему сосудистому старению.

Преждевременным старением характеризуется синдром Коккейна — редкое аутосомно-рецессивное нейродегенеративное расстройство, которому свойственны низкий рост, нарушение развития нервной системы, аномальная чувствительность к солнечному свету (фотосенсибилизация), заболевания глаз, смерть на первом или втором десятилетии жизни. Причиной заболевания служат нарушения эксцизионной репарации ДНК вследствие мутаций генов *ERCC6* или *ERCC8*. В результате повреждения ДНК, которые вызываются ультрафиолетовым излучением, радиацией или свободными радикалами в организме, не устраняются. По мере накопления повреждений

это может привести к гибели клеток, что вызывает проявления синдрома Коккейна.

Установлено, что прогерия, или синдром Гетчинсона—Гилфорда, возникающая вследствие мутаций гена *LMNA*, кодирующего ламин А (ламина — белки, из которых строится особый слой оболочки клеточного ядра), связана с геномной нестабильностью, уменьшением длины теломер и нарушением развития стволовых клеток. Эти данные привели к гипотезе, согласно которой при прогерии развивается ряд патологических изменений, которые управляют обычным процессом старения [35].

В целом исследования моногенных и других генетически детерминированных заболеваний, сопровождающихся ускоренным старением (таких, как наследственные гиперлипидемии, синдром Дауна, ряд форм сахарного диабета и др.), могут помочь пониманию его механизмов и поиску соответствующих биомаркеров.

Заключение

На процесс старения организма влияют внешние и внутренние факторы. На внешние факторы (образ жизни, характер питания, социальный статус, вредные привычки, неблагоприятные экологические аспекты, прием лекарственных препаратов) мы в состоянии повлиять, однако внутренние факторы (размер, скорость укорочения теломер, разрывы их концевых петель; экспрессия белков воспаления, синаптических взаимодействий и нейротрофических процессов; биогенез митохондрий; дисфункция эндотелия; активность ко-метилования ДНК) в большинстве своем генетически детерминированы. На них пока возможно только косвенное, слабое и опосредованное (через ту же коррекцию физической активности, нормализацию диеты, употребление нутрицевтиков, витаминов, антиоксидантов и т.д.) воздействие.

В настоящее время активно разрабатываются возможные методы воздействия на геном и транскриптом, которые позволят нивелировать прогностически неблагоприятные генетические аспекты у конкретного индивидуума. Однако пока мы не имеем клинически апробированных и доказанно безопасных способов индивидуальной генетической коррекции. Для того чтобы они претворились в жизнь, важно определить маркеры раннего биологического старения, которые можно было бы выявить в детском возрасте (в отсутствие клинических проявлений), изучить их патофизиологические механизмы реализации и оценить тяжесть (составить шкалу оценки), после чего в выборках, имеющих генетическую предрасположенность к реализации раннего биологического старения, целесообразно будет рассматривать вопрос о методах индивидуальной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Wang C., Oshima M., Sashida G., Tomioka T., Hasegawa N., Mochizuki-Kashio M. et al. Non-Lethal Ionizing Radiation Promotes Aging-Like Phenotypic Changes of Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells in Humanized Mice. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132041. DOI: 10.1371/journal.pone.0132041
2. Кругликова А.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Плохова Е.В., Пыхтина В.С. и др. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(3): 11–17. [Kruglikova A.S., Strajesko I.D., Tkacheva O.N., Akasheva D.U., Plokhova E.V., Pykhtina V.S. et al. Interrelation between cardiovascular risk factors and telomere biology with the signs of vascular aging. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* (Cardiovascular Therapy and Prevention) 2014; 13(3): 11–17. (in Russ.)].
3. Василенко Н.Ю. Социальная геронтология. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та 2003; 140. [Vasylenko N.Yu. Social gerontology. Vladivostok: Publishing house of the Far East University 2003; 140. (in Russ.)].
4. Личев Ю.П. Экологическая обусловленность преждевременного старения и сокращения продолжительности жизни населения России. Гигиена и санитария 2002; 6: 48–51. [Gichev Yu.P. Environmental conditionality of premature growth and shortening of the life expectancy of the population of Russia. *Gigiyena i sanitariya* (Hygiene and sanitation) 2002; 6: 48–51. (in Russ.)].
5. Тодоров И.Н., Тодоров Г.И. Стресс, старение и их биохимическая коррекция. М.: Наука, 2003; 479. [Todorov I.N., Todorov G.I. Stress, aging and their biochemical correction. Moscow: Nauka, 2003; 479. (in Russ.)].
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Семагина И.М. Маркеры сердечно-сосудистого старения: эффекты многокомпонентной терапии. Клиническая фармакология и терапия 2016; 25(3): 46–52. [Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Semagina I.M. Markers of cardiovascular aging: effects of multicomponent therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* (Clinical Pharmacology and Therapy) 2016; 25(3): 46–52. (in Russ.)].
7. Пристром М.С., Пристром С.Л., Семененков И.И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему. Медицинские новости 2015; 2(245): 36–45. [Pristrom M.S., Pristrom S.L., Semenenkov I.I. Physiological and early aging. Modern view of the problem. *Meditsinskie novosti* 2015; 2(245): 36–45. (in Russ.)].
8. Хаммад Е.В., Медзиновский Ю.Ф., Плотникова А.А. Современный взгляд на молекулярные биомаркеры старения, определяемые в крови. Современные проблемы науки и образования 2017; 5: 97. [Hammad E.V., Medzinovskiy Yu.F., Plotnikova A.A. Modern view on molecular biomarkers of aging identified in the blood. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2017; 5: 97. (in Russ.)].
9. Москалев А.А. Молекулярные биомаркеры старения для превентивной медицины. Вестник восстановительной медицины 2017; 1(77): 18–29. [Moskalev A.A. Molecular biomarkers of aging for preventive medicine. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny* (Journal of Restorative Medicine & Rehabilitation) 2017; 1(77): 18–29. (in Russ.)].
10. Frenzel M., Ricoul M., Benadjaoud M.A., Bellamy M., Lennain A., Haddy N. et al. Retrospective cohort study and biobanking of patients treated for hemangioma in childhood – telomeres as biomarker of aging and radiation exposure. *Int J Radiat Biol* 2017; 93(10): 1040–1053. DOI: 10.1080/09553002.2017.1337278
11. Skilton M.R., Nakhla S., Ayer J.G., Harmer J.A., Toelle B.G., Leeder S.R. et al. Telomere length in early childhood: Early life risk factors and association with carotid intima-media thickness in later childhood. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(10): 1086–92. DOI: 10.1177/2047487315607075
12. Gruszecka A., Kopczyński P., Cudziło D., Lipińska N., Romaniuk A., Barczak W. et al. Telomere shortening in Down syndrome patients--when does it start? *DNA Cell Biol* 2015; 34(6): 412–417. DOI: 10.1089/dna.2014
13. Morgan R.G., Donato A.J., Walker A.E. Telomere uncapping and vascular aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 315(1): H1–H5. DOI: 10.1152/ajpheart.00008.2018
14. Rotar O., Moguchaia E., Boyarinova M., Kolesova E., Khromova N., Freylikhman O. et al. Seventy years after the siege of Leningrad: does early life famine still affect cardiovascular risk and aging? *J Hypertens* 2015; 33(9): 1772–1779; discussion 1779. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000640
15. Tyrka A.R., Parade S.H., Price L.H., Kao H.T., Porton B., Philip N.S. et al. Alterations of Mitochondrial DNA Copy Number and Telomere Length With Early Adversity and Psychopathology. *Biol Psychiatry* 2016; 79(2): 78–86. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.12.025
16. Carrillo J., Calvete O., Pintado-Berninches L., Manguan-García C., Sevilla Navarro J., Arias-Salgado E.G. et al. Mutations in XLF/NHEJ1/Cernunnos gene results in downregulation of telomerase genes expression and telomere shortening. *Hum Mol Genet* 2017; 26(10): 1900–1914. DOI: 10.1093/hmg/ddx098
17. Oja S., Komulainen P., Penttilä A., Nystedt J., Korhonen M. Automated image analysis detects aging in clinical-grade mesenchymal stromal cell cultures. *Stem Cell Res Ther* 2018; 9(1): 6. DOI: 10.1186/s13287-017-0740-x
18. Casciaro M., Di Salvo E., Pace E., Ventura-Spagnolo E., Navarra M., Gangemi S. Chlorinative stress in age-related diseases: a literature review. *Immun Ageing* 2017; 14: 21. DOI: 10.1186/s12979-017-0104-5
19. Calabrese V., Dattilo S., Petralia A., Parenti R., Pennisi M., Koverech G. et al. Analytical approaches to the diagnosis and treatment of aging and aging-related disease: redox status and proteomics. *Free Radic Res* 2015; 49(5): 511–524. DOI: 10.3109/10715762.2015.1020799
20. Primiani C.T., Ryan V.H., Rao J.S., Cam M.C., Ahn K., Modi H.R., Rapoport S.I. Coordinated gene expression of neuroinflammatory and cell signaling markers in dorsolateral prefrontal cortex during human brain development and aging. *PLoS One* 2014; 9(10): e110972. DOI: 10.1371/journal.pone.0110972
21. Zheng Y., Rao Y.Q., Li J.K., Huang Y., Zhao P., Li J. Age-related pro-inflammatory and pro-angiogenic changes in human aqueous humor. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(2): 196–200. DOI: 10.18240/ijo.2018.02.03
22. Minciullo P.L., Catalano A., Mandraffino G., Casciaro M., Crucitti A., Maltese G. et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2016; 64(2): 111–126. DOI: 10.1007/s00005-015-0377-3
23. Marosi K., Bori Z., Hart N., Sárga L., Koltai E., Radák Z., Nyakas C. Long-term exercise treatment reduces oxidative stress in the hippocampus of aging rats. *Neuroscience* 2012; 226: 21–28. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.001
24. Villa F., Carrizzo A., Spinelli C.C., Ferrario A., Malovini A., Maci G. et al. Genetic Analysis Reveals a Longevity-Associated Protein Modulating Endothelial Function and Angiogenesis. *Circ Res* 2015; 117(4): 333–345. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305875
25. Balbi M., Ghosh M., Longden T.A., Jativa Vega M., Gesierich B., Hellal F. et al. Dysfunction of mouse cerebral arteries during early aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(9): 1445–1453. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.107

26. Ross M.D., Malone E.M., Simpson R., Cranston I., Ingram L., Wright G.P. et al. Lower resting and exercise-induced circulating angiogenic progenitors and angiogenic T cells in older men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 314(3): H392–H402. DOI: 10.1152/ajpheart.00592.2017
27. Sohn E.H., Flamme-Wiese M.J., Whitmore S.S., Wang K., Tucker B.A., Mullins R.F. Loss of CD34 expression in aging human choriocapillaris endothelial cells. *PLoS One* 2014; 9(1): e86538. DOI: 10.1371/journal.pone.0086538
28. Picca A., Lezza A.M.S., Leeuwenburgh C., Pesce V., Calvani R., Bossola M. et al. Circulating Mitochondrial DNA at the Crossroads of Mitochondrial Dysfunction and Inflammation During Aging and Muscle Wasting Disorders. *Rejuvenation Res* 2018; 21(4): 351–359. DOI: 10.1089/rej.2017.1989
29. Gonzales-Ebsen A.C., Gregersen N., Olsen R.K. Linking telomere loss and mitochondrial dysfunction in chronic disease. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2017; 22: 117–127.
30. Khalifa A.R., Abdel-Rahman E.A., Mahmoud A.M., Ali M.H., Noureldin M., Saber S.H. et al. Sex-specific differences in mitochondria biogenesis, morphology, respiratory function, and ROS homeostasis in young mouse heart and brain. *Physiol Rep* 2017; 5(6): pii: e13125. DOI: 10.14814/phy2.13125
31. Joseph A.M., Nguyen L.M., Welter A.E., Dominguez J.M. 2nd, Behnke B.J., Adhihetty P.J. Mitochondrial adaptations evoked with exercise are associated with a reduction in age-induced testicular atrophy in Fischer-344 rats. *Biogerontology* 2014; 15(5): 517–534. DOI: 10.1007/s10522-014-9526-z
32. Valero T., Moschopoulou G., Mayor-Lopez L., Kintzios S. Moderate superoxide production is an early promoter of mitochondrial biogenesis in differentiating N2a neuroblastoma cells. *Neurochem Int* 2012; 61(8): 1333–1343. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.09.010
33. Horvath S., Zhang Y., Langfelder P., Kahn R.S., Boks M.P., van Eijk K. et al. Aging effects on DNA methylation modules in human brain and blood tissue. *Genome Biol* 2012; 13(10): R97. DOI: 10.1186/gb-2012-13-10-r97
34. Voskoboeva E., Semyachkina A., Yablonskaya M., Nikolaeva E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency in Russia: Molecular and clinical characterization. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2018; 14: 47–54.
35. Burla R., La Torre M., Merigliano C., Verni F., Saggio I. Genomic instability and DNA replication defects in progeroid syndromes. *Nucleus* 2018; 23: 1–12. DOI: 10.1080/19491034.2018.1476793

Поступила: 24.06.19

Received on: 2019.06.24

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.