



---

# **СПОСОБЫ ДОСТИЖЕНИЯ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ**

---

Институт биологии  
Коми научного центра  
Уральского отделения  
Российской академии наук

Международная конференция  
«СПОСОБЫ ДОСТИЖЕНИЯ  
АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ»

Обзор докладов

*23-26 апреля 2018 г.*

*Казань, Республика Татарстан, Россия*

Сыктывкар  
ИБ Коми НЦ УрО РАН  
2018

УДК 575:613-98(063)  
ББК 28.703

Способы достижения активного долголетия : Обзор докладов : Международная конференция : 23-26 апреля 2018 г., Казань / Сыктывкар : ИБ Коми НЦ УрО РАН, 2018. – 50 с. – DOI: 10.31140/book-2018-03.

Настоящий сборник содержит краткий обзор ключевых докладов, представленных на международной конференции «Способы достижения активного долголетия». Доклады освещают современные представления о механизмах старения и подходах к исследованию процессов старения, о профилактике возраст-зависимых изменений. Приведены научно-практические рекомендации, которые могут способствовать обеспечению здорового и продуктивного долголетия.

Сборник предназначен для специалистов в областях биogerонтологии, генетики продолжительности жизни, фармакологии, преподавателей и студентов биологических специальностей.

Авторы-составители:

Алексей Александрович МОСКАЛЕВ  
Михаил Вячеславович ШАПОШНИКОВ  
Любовь Алексеевна КОВАЛЬ  
Екатерина Николаевна ПРОШКИНА  
Александр Сергеевич СОКОЛОВ

*Опубликовано при финансовой поддержке ФАНО России*

ISBN 978-5-6040622-8-9

© ИБ Коми НЦ УрО РАН, 2018

---

---

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	4
1. Новые представления о механизмах старения .....	6
2. Обзор подходов к оценке скорости старения и его профилактике .....	12
2.1. Биомаркеры старения .....	12
2.2. Генетические исследования .....	20
2.3. Эпигенетика .....	32
2.4. Фармакология .....	37
3. Трансляционные подходы в антивозрастной медицине .....	46
Литература .....	49



## ВВЕДЕНИЕ

Международная конференция «Способы достижения активного долголетия» проходила 23-26 апреля 2018 в г. Казань, Россия. Организатором данного форума выступили Институт биологии Коми НЦ УрО РАН и научно-исследовательская фармацевтическая компания «Инитиум-Фарм» (Россия) при поддержке Агентства инвестиционного развития Республики Татарстан.

В работе конференции приняли участие около 470 ученых из 24 стран, представляющих крупнейшие научные и биомедицинские центры. Среди ключевых докладчиков конференции были Вадим Гладышев (Гарвардская медицинская школа, США), Клаудио Франчески (Университет Болоньи, Италия), Джон Седиви (Университет Брауна, США), Мэтт Каберлейн (Университет Вашингтона, Сиэтл, США), Юшин Су (Медицинский колледж им. Альберта Эйнштейна, США), Ян Вайг (Медицинский колледж им. Альберта Эйнштейна, США), Михал Язвинский (Университет Тулейн, США), Джеймс Митчел (Гарвардская школа общественного здравоохранения, США), Дарио Рикардо Валенцано (Институт биологии старения общества им. Макса Планка, Германия), Ян Грубер (Национальный университет Сингапура, Сингапур), Алексей Москалев (Институт биологии Российской академии наук, Сыктывкар, Россия), Александр Жебрак (Insilico Medicine, США), Георг Вик (Главный редактор журнала Gerontology (Karger), Австрия), Андреас Симм (Университет Мартина Лютера, Германия), Джеймс Кирклэнд (Клиника Mayo Clinic, США), Стивен Шпиндлер (Университет Калифорнии, Риверсайд, США), Сайед Ибрагим Ризви (Университет Аллахабада, Индия), Жоао Педро де Магалхаес (Институт старения и хронических заболеваний Университета Ливерпуля, Великобритания), Вольфганг Вагнер (Рейнско-Вестфальский технический университет, медицинский факультет, Ахен, Германия), Дэвид Гемс (Университетский колледж Лондона, Великобритания), Дэниэл Бельски (Университет Дьюка, США), Вера Горбунова (Университет Рочестера, США), Андрей Силуянов (Университет Рочестера, США), Бланка Рогина (Главный редактор «Frontiers in genetics of Aging», США), Евгений Рогаев (Институт общей ге-

нетики имени Н. И. Вавилова РАН, Россия; Медицинская школа Массачусетского университета, США), Суреш Раттан (Главный редактор журнала *Biogerontology*, Дания), Вячеслав Лабунский (Медицинская школа Бостонского университета, США), Василий Попов (Воронежский государственный университет, Россия), Гуанхуэй Лю (Институт биофизики Китайской академии наук, Китай), Тамас Фулоп (Университет Шербрука, Канада), Майкл Петрашек (Научно-исследовательский институт Скриппса, США), Брайан Кеннеди (Национальный университет Сингапура, Сингапур), Андрей Гудков (Онкологический центр им. Розвелла Парка, США), Гил Адмон (Университет Хайфы, Израиль), Ольга Ковальчук (Университет Летбридж, Канада), Игорь Ковальчук (Университет Летбридж, Канада), Арнольд Митницкий (Университет Далхаузи, Канада), Олег Гусев (Исследовательский юнит «Трансляционная геномика», КФУ-Риккен, Япония), Александра Столцинг (BioAgeLabs, США), Елена Пасюкова (Институт молекулярной генетики Российской академии наук, Россия), Алаатин Кайя (Гарвардская медицинская школа, США), Джинг Ку (Институт биофизики Китайской академии наук, Китай), Петр Федичев (ООО «Геро», Россия), Алекс Маслов (Медицинский колледж Альберта Эйнштейна, США), Александр Кульминский (Университет Дьюка, США), Анатолий Яшин (Университет Дьюка, США), Санг Чул Парк (Институт науки и технологий Дэгу Джеонгбук, Южная Корея).

Основные направления, обсуждавшиеся в рамках конференции:

- эпигенетические механизмы старения;
- геномика, метаболомика, протеомика долголетия у человека и животных;
- окружающая среда и старение;
- биомаркеры биологического возраста;
- фармакологические вмешательства в старение;
- механизмы регенерации;
- системная биология и биоинформатика в исследованиях старения;
- нейрокогнитивное старение.

На основании презентаций докладов и материалов конференции мы представляем краткий обзор современных представлений о механизмах старения и подходах к их изучению, а также научно-практических рекомендаций по обеспечению здорового и продуктивного долголетия.

## 1. НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ СТАРЕНИЯ

Джеймс Митчелл (Гарвардская школа общественного здравоохранения, США) представил доклад на тему «Ограничительная диета, сосудистое здоровье и старение». Докладчик рассказал о роли сероводорода при кратковременном ограничении питания и старении (рис. 1). Давно известно, что сероводород является мощным физиологическим регулятором – «газотрансмиттером». Ограничение питания по метионину стимулирует продукцию сероводорода ферментами печени, что регулируется геном *TSC1*. Это, как и введение экзогенного химического донора сероводорода, помогает печени перенести последующую ишемию и реперфузию. Кроме того, эндогенная продукция сероводорода нужна для появления радиорезистентности, вызванной ограничением питания. В соответствии с более ранними сообщениями о влиянии се-

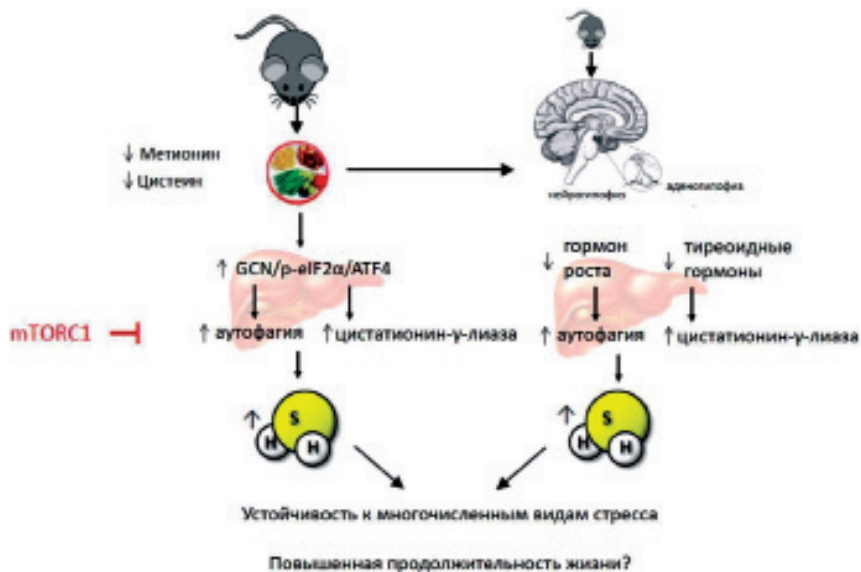


Рис. 1. Роль сероводорода при кратковременном ограничении питания и старении. По материалам доклада Джеймса Митчелла.

роводорода на сосуды, было обнаружено, что ограничение метионина и цистеина в пище активирует ангиогенез. Сероводород повышает потребление глюкозы клетками и стимулирует гликолиз. Предполагается, что этим опосредовано его влияние на ангиогенез, а активация им гликолиза, в свою очередь, вызвана тем, что сероводород ингибирует комплекс IV дыхательной цепи и возросший уровень АМФ активирует АМПК. У долгоживущих мышей линии Snell dwarf, а также с нокаутом рецептора гормона роста или гена *IRS1*, сверхэкспрессией *FGF21*, моделью гипотиреозидизма повышена эндогенная продукция сероводорода, что может указывать на роль сероводорода в долголетию.

**Сайед Ибрагим Ризви** (Университет Аллахабада, Индия) в докладе «Изучение антиэйджинговой роли метформина: исследование модели естественного старения и ускоренного старения крыс» помимо заявленной темы, затронул ситуацию в геронтологии в целом и предложил оригинальный взгляд на проблему борьбы со старением, а именно «гипотезу цугцванга». Человек уже относится к самым долгоживущим животным, следовательно, его механизмы антистарения уже в высокой степени оптимизированы, и многие виды вмешательств, зарекомендовавшие себя на червях, дрозофилах, мышах и других моделях, в этой отлаженной системе могут скорее навредить, чем помочь. Пессимизм профессора Ризви понятен, когда речь идёт о, например, миметиках ограничения питания – ограничение питания задействует механизмы стрессоустойчивости самого организма, которые находились под контролем эволюции, а значит, всё, сказанное о «цугцванге», верно и для них. Однако когда речь идёт о «менее естественных» вмешательствах, таких, как сенолитики, обновление пула стволовых клеток, расщепление внутри- и внеклеточного «мусора», попытки воспроизвести механизмы бессмертия клеток зародышевой линии, введение генов более долгоживущих (т.е. ещё более оптимизированных) организмов, чем человек, наномашинны – в этом случае потенциал продления жизни может оказаться бесконечным.

В докладе **Дэвида Гемса** (Университетский колледж Лондона, Великобритания) было рассмотрено старение нематод *Caenorhabditis elegans* с точки зрения теории гиперфункции М. В. Благодосклонного, которая представляет собой развитие идей Джорджа Уильямса. Согласно теории антагонистической плейотропии Уильямса, старение обусловлено генами, полезными на раннем этапе жизни, но потом приносящими вред. М. В. Благодосклонный считает, что ключевыми среди этих генов могут быть

регуляторные гены программы развития, активность которых перерастает в квазипрограммы, запускающие патологии. Изучая патологии, ведущие к смерти старых червей (эктопическое накопление желтка в тканях вместо яиц, атрофия кишечника вследствие перераспределения биомассы из кишечника в желток, образование опухолей, подобных тератомам, в гонадах), Д. Гемс пришёл к выводу, что они являются примерами таких квази-программ и запускаются IGF-1/инсулиновым сигналингом. При этом Д. Гемс считает, что полученные результаты плохо соответствуют теории расходимой сомы Томаса Кирквуда, согласно которой нет эволюционного смысла исправлять повреждения в соматических клетках и тканях лучше определённого предела, а высвободившиеся ресурсы выгоднее пустить на рост и репродукцию. Но запускаемые (или вовремя не останавливаемые) неправильные сигнальные каскады тоже можно рассматривать как повреждения, в исправлении (остановке) которых нет эволюционной надобности, кроме как в пределах зародышевой линии. Иногда участок с запущенными не теми каскадами резко отделяется от основного тела (раковая опухоль) и остаётся видоизменённым до конца жизни. Кроме того, у *C. elegans* повреждения напрямую связаны с «чрезмерным увлечением» роста и размножения.

**Клаудио Франчески** (Университет Болоньи, Италия) в докладе «Старение вне хронологического возраста: от воспаления до иммунобиографии и биологического возраста» высказал мнение, что хронические возраст-зависимые заболевания и гериатрические синдромы характеризуются сходными механизмами возникновения, среди которых одним из основных является воспаление (рис. 2). Воспалительному процессу способствуют различные провоспалительные стимулы, среди которых докладчик выделил «внутренние» (клеточный мусор, состоящий из мертвых клеток и нефункциональных модифицированных молекул), «псевдо-внутренние» (питательные вещества и продукты микробиоты кишечника) и «внешние» (бактериальные и вирусные патогены и их продукты). Провоспалительные стимулы действуют на протяжении всей жизни и с возрастом приводят к хроническому стерильному воспалению, которое получило название «inflammaging» (от *англ. inflammation* – воспаление и *aging* – старение). «Inflammaging» сопровождается снижением многих иммунных параметров, называемым «immunosenescence» (от *англ. immuno* – иммунный и *senescence* – старение). «Inflammaging» и «immunosenescence», по мнению Клаудио Франчески, лежат в основе большинства хронических возраст-зависимых заболеваний. В рамках этого сценария автор предложил гипотезу о том, что

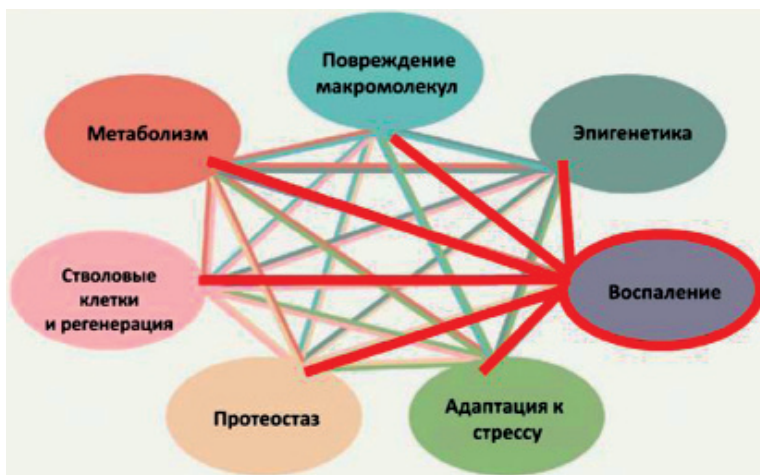


Рис. 2. По материалам доклада Клаудио Франчески и (Kennedy et al., 2014).

хронические возраст-зависимые заболевания и гериатрические синдромы можно рассматривать как ускоренное старение. Причем среди долгожителей, достигших возраста 100 лет и более, встречаются как индивидуумы, не имеющие хронических возраст-зависимых заболеваний, так и страдающие от них. Клаудио Франчески считает, что фенотипическая гетерогенность в состоянии здоровья пожилых людей обусловлена индивидуальной «иммунобиографией», представляющей уникальную комбинацию типа, дозы, интенсивности и временной последовательности провоспалительных стимулов, действующих в течение жизни. Большинство фенотипических характеристик пожилых людей и долгожителей, включая «inflammaging» и «immunosenescence», следует считать не только вредными, но и примерами ремоделирования старения, способствующих выживаемости и долголетию. Клаудио Франчески заключил, что основной целью медицины является борьба со старением, а не с отдельными хроническими возраст-зависимыми заболеваниями или гериатрическими синдромами. Необходимо определить маркеры, способные выявлять биологический, воспалительный и хронологический возраст. Все попытки омоложения должны учитывать адаптивную природу старения и долголетия.

Доклад Дарио Рикардо Валенцано (Институт биологии старения им. Макса Планка, Германия) осветил проблемы эволюции продолжительности жизни и старения. Его лаборатория изучает нотобранха и группу родственных видов (так называе-

мую killifishes). Ряд видов в этой группе, включая получившего известность среди геронтологов благодаря быстрому старению *Nothobranchius furzeri*, выделяются однолетним жизненным циклом: икра способна оставаться живой в грязи на дне пересохших водоёмов несколько лет, но взрослые особи неспособны переживать засуху. В лаборатории продолжительность жизни нотобранха Фурцера составляет 4-9 месяцев, что делает его самым короткоживущим позвоночным.

У таких однолетних видов доля неповторяющихся элементов в геноме составляет 35%, тогда как у их многолетних родственников – 55%. Кроме того, у однолетних увеличен сам размер генома, но в основном за счёт повторов, особенно ретротранспозонов LINE. Это может подкреплять идеи, высказываемые, например, В. Горбуновой и А. Селуяновым, о роли ретротранспозонов в старении. Также у однолетних рыб повышена доля генов, находящихся под «ослабленным отбором» (relaxed selection) и обнаружена «нейтральная эволюция» консервативных генов, связанных со старением. При этом среди однолетних видов наблюдается конвергенция среди генов, находящихся под очищающим отбором, но не среди тех, что под «ослабленным отбором». Среди генов под очищающим отбором находятся гены, связанные с приспособлением к переживанию засухи в форме икры – логично, что родственные виды выработали похожие приспособления к этим неблагоприятным условиям, а мутации в генах, нарушающие эти приспособления, «наказываются». Напротив, старение однолетних рыб, похоже, находится в «слепой зоне» эволюции, как и предсказывают теория антагонистической плейотропии Дж. Уильямса и теория накопления мутаций П. Медавара. Согласно им, виды с высокой смертностью по причинам, не связанным со старением, не имеют биологической необходимости развивать существенные механизмы антистарения. У нотобранха Фурцера и его однолетних родственников такие внешние причины (засуха) приводят к 100%-ной смертности. В соответствии с этим, сроки жизни в природе, определяемые длительностью влажного периода, и сроки жизни в лаборатории, определяемые старением, сопоставимы. Кроме того, чрезвычайно быстрое половое созревание (3-4 недели) и в целом то, что нотобранх Фурцера является одним из крайних примеров r-стратега среди позвоночных, наводит на мысль о совместимости причин его быстрого старения с теориями расходуемой сомы Т. Кирквуда и квази-программированного старения М. В. Благосклонного: что имеет место жертва механизмов репарации сомы или механизмов своевременной остановки онтогенеза во имя ускоренного роста и размножения.

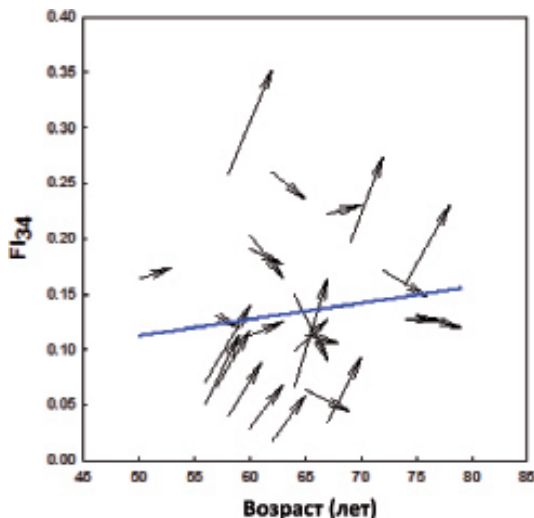
Кроме того, на этой модели был изучен состав микробиоты при старении. Было обнаружено, что бактериальное разнообразие в кишечнике при старении падает, однако число бактериальных клеток не уменьшается. При этом меняется состав микробиоты и микробиом становится более ассоциированным с патогенностью. Очистка кишечника от микробов с помощью антибиотиков с последующей пересадкой микробиоты от более молодых особей увеличивает продолжительность жизни и улучшает функциональные показатели исследовательского поведения и метаболического профиля сыворотки крови.



## 2. ОБЗОР ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ И ЕГО ПРОФИЛАКТИКЕ

### 2.1. Биомаркеры старения

Михаил Язвинский (Университет Тулейн, Новый Орлеан, США) представил лекцию на тему «Биологическое старение – попытка объединить все вместе». В докладе был предложен способ для количественного анализа активного долголетия. Это индекс (frailty index, индекс дряхлости), который анализирует 34 показателя здоровья. Данный индекс увеличивается с возрастом и характеризует биологическое старение лучше хронологического возраста (рис. 3).  $FI_{34}$  хорошо отражает индивидуальную гетерогенность процесса старения и передается по наследству. Используя  $FI_{34}$ , авторы обнаружили возраст-зависимое повышение энергетической цены поддержания здоровья, что является следствием нарушения интеграции разных систем организма. Сопряженное со старением снижение сложности организации и нарушение взаимодействия с окружающей средой выражается в част-



ности в уменьшении разнообразия микробиома кишечника.

Рис. 3. Возрастные траектории баллов индекса  $FI_{34}$ . Синяя линия – средняя величина  $FI_{34}$  для этой группы предметов. По материалам доклада Михаила Язвинского.

**Александр Жебрак** (СТО Insilico Medicine, Роквилл, США) выступил с докладом на тему «Биомаркеры старения человека, выявленные методами глубокого машинного обучения». В своей презентации автор рассмотрел аспекты создания биомаркеров старения человека с использованием подхода, основанного на использовании искусственного интеллекта и глубоких нейронных сетей, прошедших подготовку по данным анализа крови. Показано, что биомаркеры, основанные на анализе крови, являются надежными показателями для дальнейшего выбора образа жизни (рис. 4). В докладе Александр Жебрак подчеркнул важность

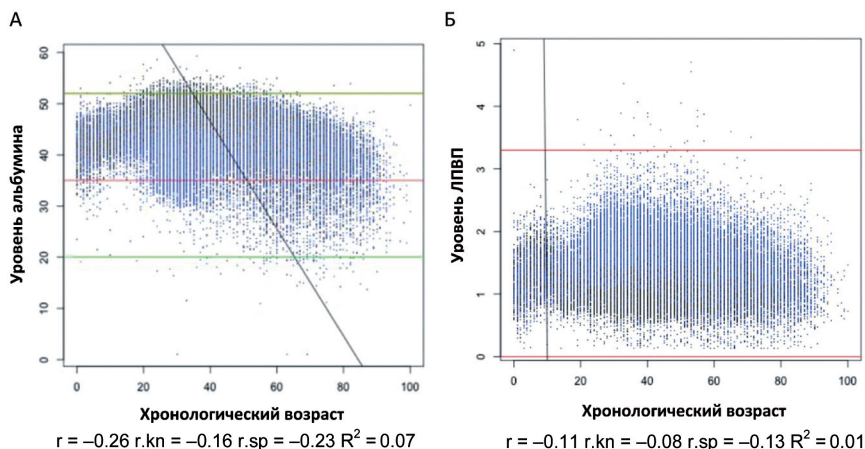
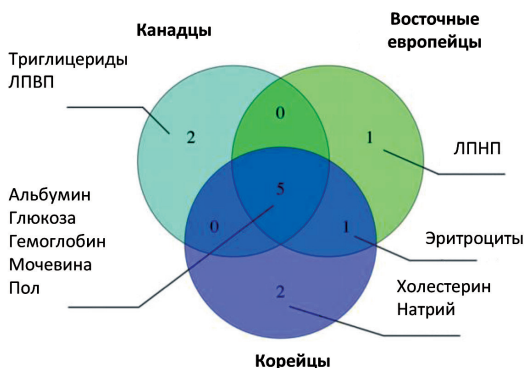


Рис. 4. Корреляция хронологического возраста относительно уровня альбумина (А) и уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (Б). По материалам доклада Александра Жебрака.

Рис. 5. Этнические особенности биомаркеров старения. При сопоставлении основных биомаркеров старения канадцев, корейцев и жителей восточной Европы было обнаружено пять пересекающихся показателей – уровень альбумина, глюкозы, гемоглобина, мочевины и пол. ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности. По материалам доклада Александра Жебрака.



учета этнических различий в развитии исследований биомаркеров старения (рис. 5).

**Вольфганг Вагнер** (Рейнско-Вестфальский технический университет, медицинский факультет, Ахен, Германия) в докладе «Изменения метилирования ДНК в старении организма и клеточном старении» охарактеризовал эпигенетические изменения при старении организма и клетки (сенесцентности) и описал эффект омоложения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC). Одна из гипотез старения гласит, что старение связано с изменениями метилирования ДНК в определенных участках генома. На основании этого, старение и репликативное старение можно отслеживать по уровню метилирования динуклеотида цитозин-гуанин (CpG). Автор продемонстрировал, что уровень метилирования CpG-островков в процессе старения мышей является показателем ожидаемой продолжительности жизни (рис. 6). Однако пока неизвестно, как регулируется возраст-зависимое метилирование ДНК, и являются ли эти изменения причиной или следствием процесса старения. Также автор установил, что метилирование ДНК, связанное с сенесцентностью и старением организма, устраняется в iPSC. Это может играть центральную роль для их защиты от изменений уровня метилирования при сенесцентности и старении организма. При повторной дифференцировке iPSC в сторону мезенхимальных стволовых клеток, заново приобретаются связанные с сенесцентностью эпигенетические модификации. В продолжение этой работы в настоящее время авторы пытаются разобраться в молекулярных механизмах, которые регулируют связанные с сенесцентностью и старением изменения метилирования ДНК.

**Дэниэль Бельски** (Университет Дьюка, Дарем, США) в докладе «Темпы старения: последствия для клинических испытаний и продления здорового периода жизни» представил взаимосвязь между биологическим старением и активным долголетием. В докладе были освещены проблемы испытания геропротекторов на людях и предложена количественная оценка биологического старения у молодых людей. Автор заключил, что биологическое старение может быть показателем возрастных заболеваний и нетрудоспособности. На основании этого на мышах успешно проводятся эксперименты по замедлению биологического старения. Дэниэль Бельски показал, что скорость старения можно измерять у здоровых молодых людей по анализу крови. На основании последующего анализа крови можно отслеживать изменения, связанные со старением, за десятилетия до начала забо-

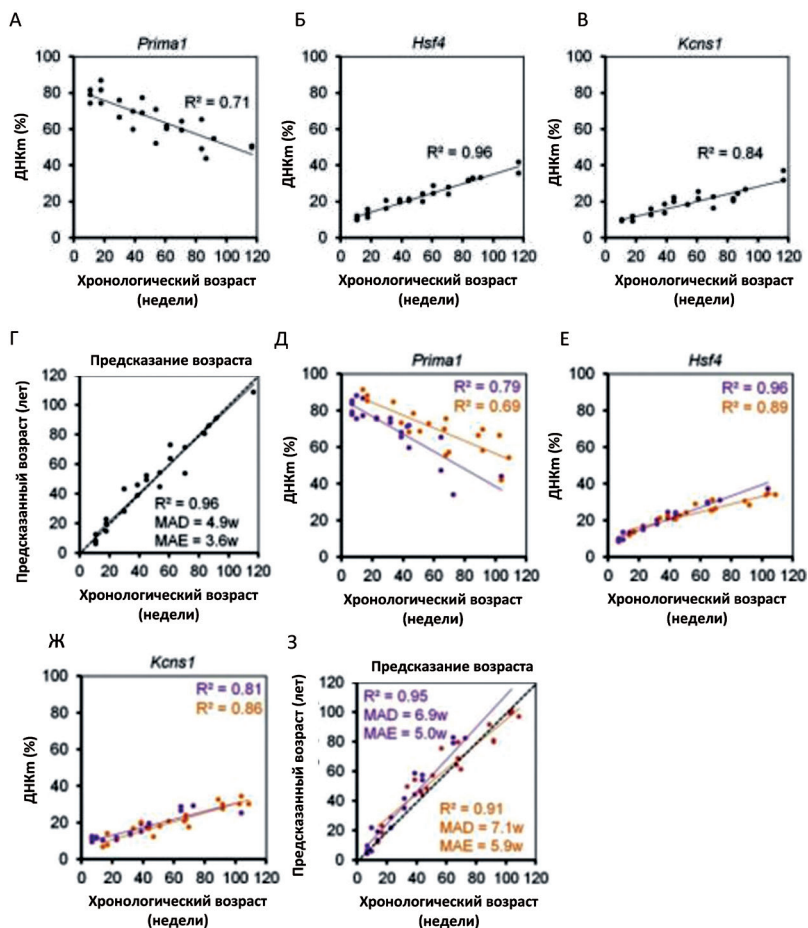


Рис. 6. Полученные результаты метилирования ДНК (DNAm) CpG-островков в генах *Prima1*, *Hsf4* и *Kcns1* у мышей линии C57BL/6 (обучающая выборка). Корреляция Спирмена ( $R^2$ ) показывает отношение уровня метилирование ДНК относительно хронологического возраста (А-В). Показана модель для предсказания возраста, рассчитанная на основе возраст-зависимых изменений в метилировании ДНК в обучающей выборке (Г). Результаты анализа метилирования ДНК (DNAm) CpG-островков в генах *Prima1*, *Hsf4* и *Kcns1* для двух независимых выборок: мыши линии C57BL/6 из Университета Ульма (обозначены сиреневым) и из Университета Гронингена (обозначены оранжевым) (Д-Ж). Предсказание возраста с использованием данных по метилированию CpG-островков характеризуется высокой корреляцией с хронологическим возрастом в независимых группах (MAD = среднее абсолютное отклонение, MAE = средняя абсолютная ошибка) (З). По материалам доклада Вольфганга Вагнера.

левания. Также было отмечено, что определенные темпы старения можно проследить уже в детстве. Так, было показано, что признаки ускоренного биологического старения более характерны для испытуемых из семей с недолгоживущими дедушками и бабушками, которые выросли в семьях более низкого социального класса, испытывали больше неблагоприятного детского опыта, набрали более низкие значения в тестах на интеллект (IQ) и у которых было плохое здоровье в детстве и более низкий уровень самоконтроля (рис. 7). В разделе, посвящённом тестированию биологического старения, Дэниэль Бельски продемонстрировал, что умеренное ограничение калорий (примерно на 10%) замедляет скорость биологического старения.

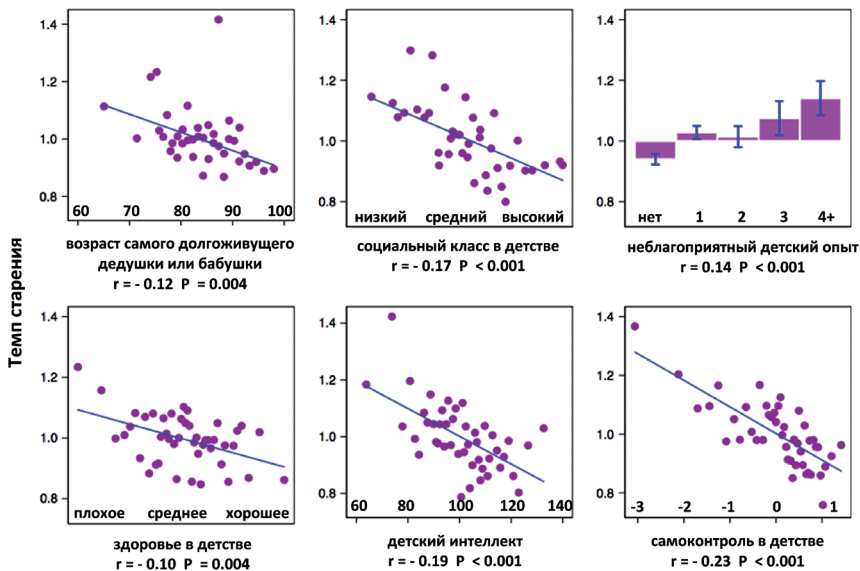


Рис. 7. Представлены шесть рисунков, отображающих характеристики детства и семьи (ось X) и скорость старения участников исследования. Скорость старения посчитана на основании изменения значений 18 биомаркеров в возрасте 26, 32 и 38 лет (по оси Y). Возраст наиболее долгоживущих дедушек и бабушек измерялся со слов родителей. Социальный класс в детстве, подверженность неблагоприятному детскому опыту, здоровье в детстве, детский интеллект и самоконтроль в детстве оценивали с помощью Данидинского эксперимента. На рисунках показаны диаграммы рассеяния, в которых каждая построенная точка отражает средние координаты X и Y приблизительно для 20 испытуемых. По материалам доклада Дэниэля Бельски.

**Томаш Фулоп** (Университет Шербрука, Шербрук, Канада) в докладе «Проблемы понимания старения через клинические биомаркеры на уровне популяций: пример кальция» рассмотрел вопросы, связанные с клиническим анализом биомаркеров старения в эпидемиологических исследованиях. Автор использовал исследования, касающиеся того, как уровень кальция изменяется с возрастом и предсказывает риск смертности. Томаш Фулоп показал, что в зависимости от популяции уровень кальция либо увеличиваются, либо уменьшаются с возрастом (рис. 8). Такая же гетерогенность характерна для показателя хрупкости костей. Обращаясь к литературным данным, касающимся изменения состава популяций (демография, болезни, диета и др.), автор указывает на появление противоречивых результатов о роли кальция в старении. Эпидемиологические исследования биомаркеров старения очень чувствительны к популяционному составу вследствие того, что, во-первых, биомаркеры обычно имеют нелинейные и часто непропорциональные взаимосвязи с другими ключевыми переменными, например, с возрастом или с состоянием здоровья, а, во-вторых, потому, что существует сильная взаимозависимость между биомаркерами, которые участвуют в регуляторных сетях. Таким образом, большинство биомаркеров имеют несколько физиологических функций и вовлечены во множество патологических процессов в различных регуляторных сетях. На основании этого автор доклада просит учитывать эти факторы в эпидемиологических исследованиях старения с использованием биомаркеров.

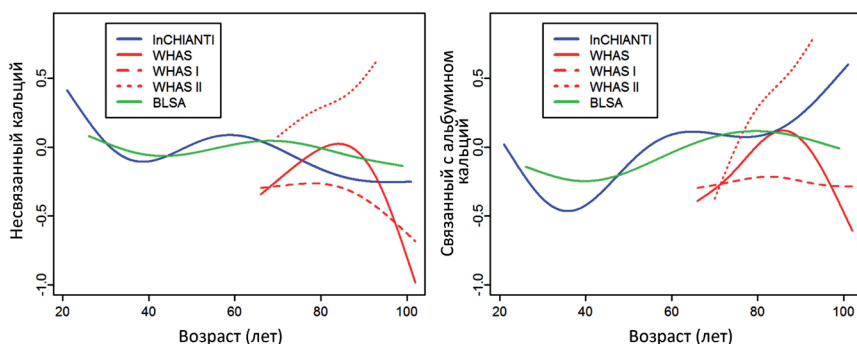


Рис. 8. Показаны возраст-зависимые траектории для нескорректированных переменных несвязанного кальция (левая панель) и связанного с альбумином кальция (правая панель), полученных из различных источников (выделены цветом). По материалам доклада Томаша Фулопа.

**Арнольд Митницкий** (Университет Далхаузи, Галифакс, Канада) в презентации «Модели распространения повреждений в сложных динамических сетях: следствия для моделирования старения и долголетия» поделился разработкой модели процесса старения, в которой человеческий организм рассматривается как сеть взаимодействующих узлов ( $n = 10000$ ), представляющих самые разнообразные атрибуты здоровья. Каждый из узлов в сети может быть поврежден и исправлен со скоростью, зависящей от состояния соседних узлов. Поврежденный узел представляет собой дефицит здоровья, а индекс дряхлости (frailty index, FI) оценивает возрастной ущерб как долю недостатка здоровья, который накапливается индивидуально, из выбранного набора атрибутов. Повреждение узла (если оно не устранено) распространяется на соседние узлы, что повышает урон и, наконец, вызывает смерть узла. Автор с коллегами изучает сеть с неограниченным масштабом (фрактал), включающую относительно небольшое число узлов с большим числом связей (хабов). Несмотря на то, что модель не учитывает возрастные повреждения, она объясняет основные наблюдаемые с возрастом закономерности, такие как закон смертности Гомпертца и динамика индекса дряхлости. Используя теоретический информационный подход (энтропия Шэннона), Арнольд Митницкий с коллегами вычислил информативность отдельных узлов относительно смертности и обнаружили, что информационное значение узла обычно зависит от количества соединений с другими узлами (его соседями). Модель предсказывает, что в более раннем возрасте дефицит здоровья с малым количеством соединений (низкая степень подключения) ухудшается раньше, чем более связанные дефициты здоровья (высокая степень подключения). Модель также предсказывает, что узлы с низкой степенью подключения обычно связаны с узлами с высокой степенью подключения, и эти соединения защищают их от повреждения. Реконструированная структура сети двух крупных баз данных CSHA (Canadian Health and Aging Database) и NHANES (National Health and Nutrition Survey Survey) с клиническими и лабораторными показателями также показывает высокую информативность и связность клинического дефицита, тогда как многие лабораторные показатели имеют низкую информативность. Таким образом, данная модель позволяет понять, как локальный ущерб, вызванный случайными возмущениями, распространяется через динамическую сеть взаимосвязанных узлов. Он не только хорошо описывает наблюдательные закономерности смертности и здоровья, но также предсказывает порядок, в котором происходят субклинические и клинические повреждения. Кроме того, модель также объясняет, почему



объединение многих слабых информационных дефицитов (слабо связанных со смертностью) позволяет оценить состояние здоровья и уровень старения у отдельных лиц. Напоследок автор отметил, что ориентация на дефициты здоровья может быть перспективной стратегией для исследования продолжительности жизни.

**Александра Столцинг** (Заместитель декана BioAgeLabs, Ричмонд, США) представила доклад на тему «Метаболические биомаркеры старения человека». Биомаркеры, способные предсказать старение человека, имеют много применений, главным из которых является оценка эффективности методов лечения, направленных на замедление или улучшение процесса старения. Метаболизм человека является продуктом как геномного, так и экологического воздействия и уже показал себя как источник для поиска биомаркеров болезней. В BioAgeLabs автор с коллегами проводит крупномасштабный анализ метаболизма сыворотки крови человека и электронные записи о здоровье в крупных когортах здоровых людей для создания прогностических моделей биологического старения и смертности от любых причин. В частности, Александра Столцинг сфокусировала внимание на липидах и указала, что 20% этих соединений могут влиять на смертность. Липиды представляют собой разнообразную группу соединений, которые имеют множество ключевых биологических функций: структурная, энергетическая и сигнальная. Изменения в липидном обмене были обнаружены во многих случаях острых

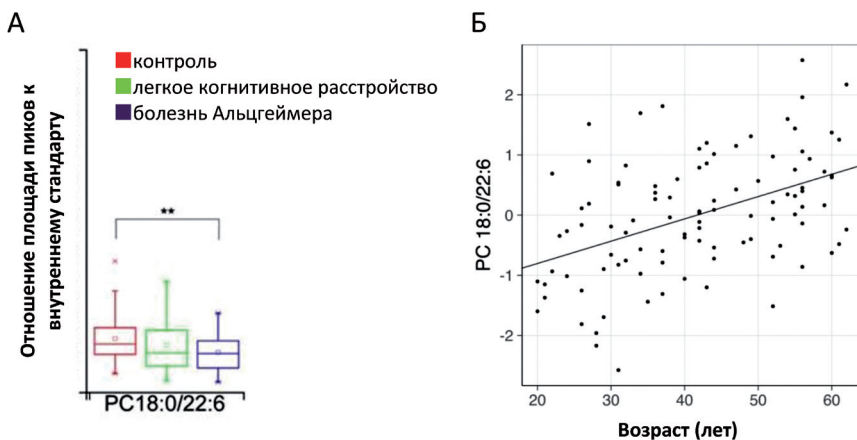


Рис. 9. Плазматический фосфатидилхолин (PC 18:0/22:6) участвует в развитии болезни Альцгеймера (AD) (А) и старении (Б). По материалам доклада Александры Столцинг.



респираторных дистресс-синдромах. Также было показано, что концентрация главного компонента мембран клеток фосфатидилхолина (PC 18:0/22:6) значительно ниже у пациентов с болезнью Альцгеймера (рис. 9А). Вместе с этим, количество фосфатидилхолина (PC 18:0/22:6) коррелирует с возрастом (рис. 9Б). Также автор отметила вещества метформин, аллантоин, сулиндак, сульфазуразол, метикран и тодралазин в качестве миметиков генов и лекарственных препаратов, которые влияют на старение.

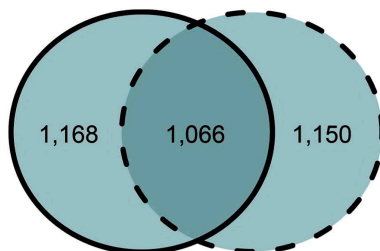
**Алекс Маслов** (Медицинский колледж Альберта Эйнштейна, Бронкс, Нью-Йорк, США) в работе «Геномные перестройки как биомаркер для поздних болезней у детей, переживших рак в детстве» доложил о том, что уровень индуцированной мутационной нагрузки в нормальных тканях может служить биомаркером оценки риска поздних патологий у выживших после рака. На основании того, что практически все обычные противораковые лекарственные средства являются кластогенами, способными индуцировать структурные вариации генома (genome structural variants, GSV) в пораженных клетках. Автор выдвинул гипотезу о том, что основным молекулярным механизмом отдаленных последствий химиотерапии является накопление субклональных GSV в нормальных неопухолевых клетках. Используя метод секвенирование нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) автору удалось измерить GSV в нормальной, не клонированной ткани. Он показал, что нециклирующие (резервные) дифференцированные клетки могут служить резервуаром возникших ятрогенно соматических мутаций. Автор также продемонстрировал, что различные противораковые лекарственные средства обладают различным мутагенным потенциалом и, следовательно, могут по-разному способствовать развитию долгосрочных осложнений. Предложенный Алексом Масловым подход позволяет изучать молекулярные механизмы поздней патологии у выживших после рака людей, подвергшихся химиотерапии. Это особенно важно для выживших в детском возрасте, чье успешное лечение рака часто связано с нарушением качества жизни. Данный метод обеспечивает практический подход к дальнейшим систематическим исследованиям, направленным на понимание и прогнозирование того, как химиотерапия влияет на нормальную ткань и приводит к нежелательным явлениям.

## 2.2. Генетические исследования

**Вадим Гладышев** (Гарвардская медицинская школа, Бостон, США) в своем выступлении «Системная биология старения и

долголетия» сообщил, что старение является системным процессом, поэтому его успешное исследование возможно только при единовременном учете всех его взаимодействующих компонентов. На сегодняшний день это сложная задача, однако с развитием омиксных и информационных технологий она постепенно становится все более и более разрешимой. В докладе Вадим Гладышев привел некоторые результаты своих с коллегами исследований старения с использованием системного подхода. Во-первых, используя причинно-следственные взаимодействия в старении на примере анализа метаболитов у плодовых мушек. В эксперименте использовали дрозофил, которых содержали на двух разных по калорийности средах. Было обнаружено, что ограничительная диета сдвигает траекторию старения (уменьшает биологический возраст), поскольку из обнаруженных 2318 метаболитов только 1066 являются общими для разных диет (рис. 10). Во-вторых, на примере метилирования ДНК у мышей (мышинные эпигенетические часы). Здесь проводили анализ возрастного изменения метилирования CpG-островков (сайты метилирования цитозина). Было обнаружено около 2 миллионов сайтов метилирования, которые меняются с возрастом, из них только 90 сайтов, по сумме которых можно предсказать возраст мышей (рис. 11). Часть доклада Вадим Гладышев посвятил теме когда же начинается процесс старения. Поскольку по мнению автора старение связано с увеличением делетериома (под термином автор понимает совокупность всех вредных процессов, которые происходят в клетке), то было предположено, что старение начинается с периода оплодотворения. Среди зародышей высокая смертность, поэтому вклад повреждений еще не заметен. Однако уже после девяти лет (в случае человека) происходит увеличение вероятности смертности с возрастом. Вадим Гладышев отметил перспективы использования биомаркеров старения, которые должны служить экспресс-анализом эффективности антиэйджингового исследования. В рамках этой идеи автор с коллегами использует две модели: первая, уже рассмотренная выше, это модель мышинных эпи-

Рис. 10. Диаграмма возрастных особенностей содержания метаболитов у дрозофил, содержащихся на двух разных по калорийности средах (сплошная линия – контрольная среда, пунктир – обедненная по калориям). По материалам доклада Вадима Гладышева.



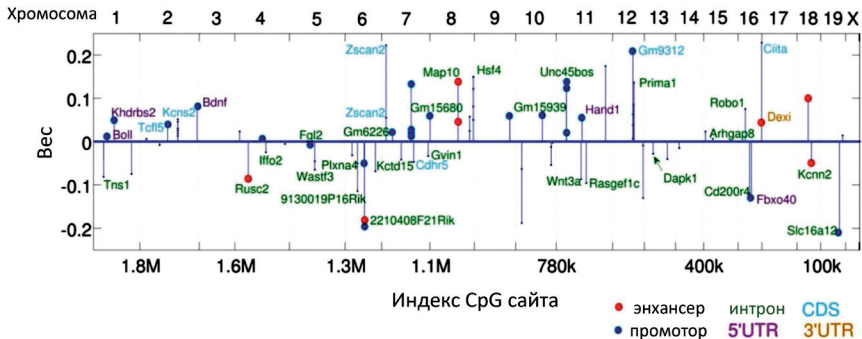


Рис. 11. Распределение и вес 90 CpG-островков. Сверху пронумерованы мышинные хромосомы (1, 2, 3, и т. д.). На графике столбик вверх показывает увеличение метилирования цитозина, вниз – уменьшение. По материалам доклада Вадима Гладышева.

генетических часов, и вторая основана на анализе фотографии мышцы. Во второй модели для анализа биологического возраста используется искусственный интеллект, который по некоторым возрастным предикторам опознает возраст исследуемого объекта. Эта модель еще находится на стадии тестирования, но автор уже видит ее большие перспективы в будущем. Также в своем докладе автор рекомендовал использовать разные подходы для достижения успехов в увеличении продолжительности жизни. Например, изучать организмы, которые живут очень долго для своего размера тела (это голый землекоп, ночница Брандта, гренландский кит, человек), проводить анализ многих видов сразу (это исследовать разные органы различными омиксными технологиями), проводить эксперименты на уровне клеточных культур (при одинаковых условиях содержания можно анализировать метаболиты и экспрессию генов) и клеточных типов (в каждой клетке нашего организма содержится одинаковый геном, однако существуют клетки, которые живут несколько дней, и клетки, которые пребывают с нами всю жизнь), и пятый подход, это использовать долгоживущие мышинные модели (на сегодняшний день для мышей известно около 15 способов увеличения продолжительности жизни, однако неизвестно, это изменение одного и того же процесса, либо разных. На основании полученных результатов можно понять что же определяет продолжительность жизни и далее применять полученные данные, чтобы сдвинуть организмы из более короткоживущего состояния в более долгоживущее).

**Ян Вайг** (Медицинский колледж им. Альберта Эйнштейна, США) в докладе «Интегрированный анализ нестабильности генома при старении на уровне отдельных клеток» представил последние достижения в области анализа мутаций в соматических клетках. Мутации ДНК в соматических клетках могут вызывать рак, а также лежать в основе возраст-зависимого снижения функциональных резервов организма и возраст-зависимых заболеваний (рис. 12). Недавние достижения в области высокопроизводительного секвенирования позволили относительно легко идентифицировать соматические мутации в опухолях. Однако опухоли являются клонами и удается идентифицировать только мутации, представленные в большинстве клеток. Огромное количество малораспространенных мутаций может быть обнаружено только путем секвенирования отдельных клеток в опухолях. По той же причине мутации в нормальных клетках, которые появляются с низкой частотой, не могут быть идентифицированы путем секвенирования общей ДНК ткани и требуют секвенирования геномов отдельных клеток. Для анализа частот мутаций в отдельных клетках требуются высокоточные методы амплификации ДНК всего генома, которые были недавно разработаны в лаборатории Яна Вайга. Использование этих методов позволило описать соматический мутационный ландшафт нормальных тканей мыши и человека при старении. Были обнаружены замены оснований ДНК, изменения количества копий последовательно-



Рис. 12. Нестабильность генома является отличительной чертой и возможной причиной старения. По материалам доклада Яна Вайга.



Как было недавно показано Бланкой Рогой, изменение энергетического обмена в средней кишке мух с мутацией в гене *Indy*, способствует поддержанию гомеостаза стволовых клеток кишечника (ISC) (рис. 13). ISC участвуют в поддержании нормальных функций средней кишки, таких как всасывание питательных веществ и защита от микроорганизмов и токсинов, что способствует улучшению состояния здоровья и долголетию. Снижение активности *Indy* приводит к подавлению активности инсулин/ИФР-1-сигнального пути (IIS) в средней кишке мухи, что может свидетельствовать о важной роли IIS в поддержании гомеостаза стволовых клеток. Сходные эффекты снижения уровня *INDY* на метаболизм у мух, червей и мышей указывают на эволюционно-консервативную и универсальную роль *INDY* в обмене веществ.

**Вячеслав Лабунский** (Школа медицины Бостонского университета, Бостон, США) выступил с докладом «Адаптивная анеуплоидия как модель изучения роли устойчивости к стрессу эндоплазматической сети в старении». Многие возраст-зависимые заболевания связаны с нарушением структуры и агрегацией белков, что приводит к стрессу эндоплазматической сети (ЭПС). Автор доклада предположил, что активация защитных механизмов, обеспечивающих устойчивость к стрессу ЭПС, может приводить к увеличению продолжительности жизни.

В качестве модельного объекта для поиска таких механизмов были использованы дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*. При обработке клеток дрожжей туникамицином удалось выделить ряд мутантов, устойчивых к данному индуктору стресса ЭПС. Полногеномное секвенирование мутантных клеток показало, что устойчивость к стрессу ЭПС коррелирует с появлением II и XIII хромосом. При этом появление дополнительной копии именно II хромосомы в наибольшей степени усиливает защиту дрожжей от действия туникамицина. Действительно, в условиях стресса геном дрожжей находится в нестабильном состоянии, что часто приводит к возникновению адаптивных анеуплоидий. Это позволяет быстро активизировать механизмы защиты и восстановить клеточный гомеостаз (рис. 14). Так, защитный эффект дисомии может быть связан с повышенной активностью ряда генов, локализованных во II хромосоме. Показано, что данный эффект не зависит от сигнального пути *Ire1/Nac1*. В. Лабунскому с коллегами удалось получить список генов, которые сверхэкспрессированы у мутантов, устойчивых к туникамицину. К ним относятся гены УДФ-N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы (*ALG7*), 20S-субъединицы протеасомы (*PRE7*) и *YBR085C-A*. В качестве подтверждения их роли приведены данные, где показано, что

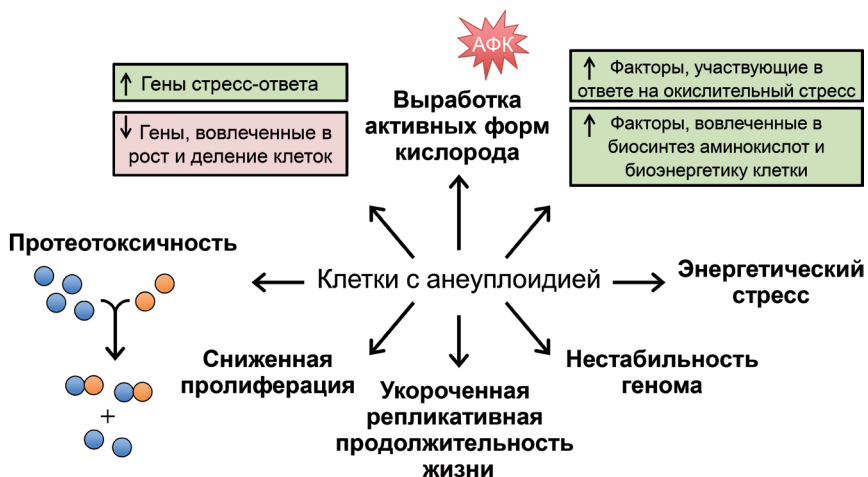


Рис. 14. Адаптивные анеуплоидии запускают быструю эволюцию клеток дрожжей, устойчивых к стрессу. По материалам доклада Вячеслава Лабунского и (Santaguida, Amon, 2015; Sunshine et al., 2016).

сверхактивация *ALG7* вызывает потерю дополнительной копии II хромосомы в мутантных клетках дрожжей, обработанных туникамицином. При этом одновременная делеция генов *YBR085C-A*, *ALG7* и *PRE7* делает клетки с дисомией неустойчивыми к индуктору стресса ЭПС.

В то же время, не смотря на повышенную устойчивость к стрессу ЭПС, мутантные клетки дрожжей характеризовались медленным ростом и короткой репликативной продолжительностью жизни. Однако клетки без дисомии, но со сверхэкспрессией гена *PRE7* имели увеличенную репликативную продолжительность жизни по сравнению с контролем.

Данные Вячеслава Лабунского показывают, что адаптивные анеуплоидии играют ключевую роль в ответе дрожжей на стресс ЭПС за счет увеличения количества копий защитных генов. Эта работа открывает возможность выявления новых мишеней для терапевтических воздействий против возраст-зависимых заболеваний, связанных с нарушением структуры белков.

**Елена Пасюкова** (Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия) выступила с докладом «Нейрональные факторы транскрипции в контроле продолжительности жизни дрозофилы». Нервная система ответственна за обработку информации, поступающей из внутренних и внешних источников, и передачу



жизненно важных сигналов в различные части организма, благодаря чему она играет ключевую роль в поддержании структурного и функционального гомеостаза и, следовательно, в контроле продолжительности жизни. Основные сигнальные пути старения, известные на сегодняшний день, не являются специфичными для нервной системы и функционируют в разных тканях. В то же время идентичность нервных клеток поддерживается за счет активности специфичных нейрональных генов. Елена Пасюкова с коллегами оценила влияние генов, контролирующих нейрональные транскрипционные факторы, на продолжительность жизни и провела поиск механизмов, обеспечивающих их вклад в старение.

Ряд генов (например, *stc*, *Lim3*, *esg*), которые обеспечивают развитие нервной системы, влияют на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*. Так, в своем докладе Елена Пасюкова продемонстрировала, что мутации генов *shuttle craft (stc)* и *escargot (esg)*, которые кодируют транскрипционные факторы РНК полимеразы II у дрозофил, приводят к увеличению продолжительности жизни и улучшению двигательной активности, в то время как их реверсия, напротив, снижает длительность жизни плодовых мушек. Нокаунт *stc* и *esg* только в нервной системе также оказывает положительное влияние на продолжительность жизни. Более того, положительный геропротекторный эффект был достигнут при повсеместном и нейрон-специфичном нокауне *stc* только на эмбриональной стадии развития мушек. Автор доклада предлагает два объяснения данного феномена. С одной стороны, изменения в экспрессии эмбриональных генов могут влиять на каскады транскрипции, которые определяют структурные и функциональные свойства нервной системы взрослых особей, влияя таким образом на продолжительность жизни имаго (рис. 15). С другой стороны, ряд свойств нервной системы может меняться в результате эпигенетической наследуемости в последовательности клеточных поколений. Кроме того, сниженная активность *stc* у эмбрионов также влияет на транскрипцию первичных и вторичных генов-мишеней, участвующих в регуляции формирования нервной системы и скорости развития.

Полиморфизмы в регуляторных областях генов, которые спонтанно возникают в нормальных условиях, связаны с вариациями в продолжительности жизни. Елена Пасюкова показала, что в природных популяциях дрозофил сниженный уровень экспрессии *stc* также коррелирует с долгожительством.

Таким образом, системная регуляция нейрональных транскрипционных сетей является одним из возможных механизмов регуляции продолжительности жизни.



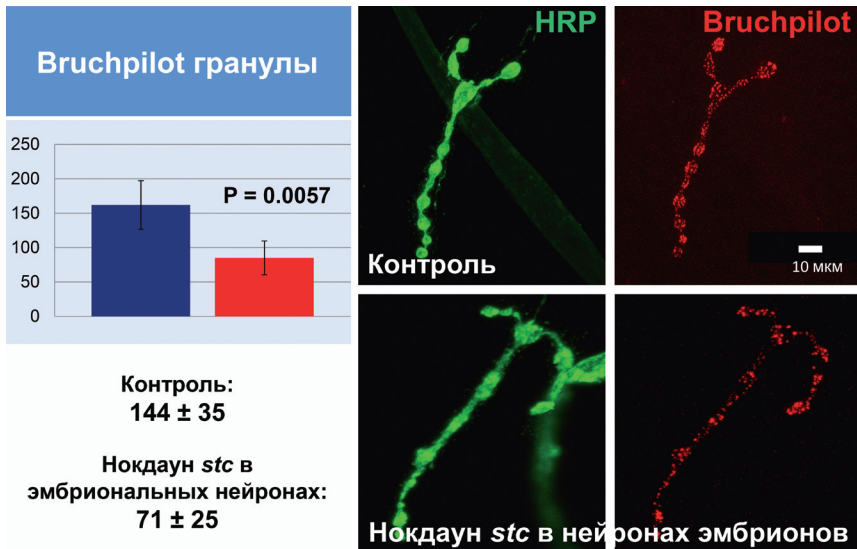


Рис. 15. Нокдаун гена *stc* в нервной системе эмбрионов дрозофил приводит к функциональным и структурным изменениям в нервной ткани имаго. Представлено численное и визуальное сравнение активности синапсов у контрольных мух (верхний ряд фотографий) и мух после нейрон-специфического нокдауна гена *stc* на эмбриональной стадии развития (нижний ряд фотографий). Для визуализации активности синапсов проведено иммуногистохимическое окрашивание на белок HRP (справа) и Bruchpilot (слева). Полученные данные показывают изменение агрегации Bruchpilot гранул, что указывает на более длительное поддержание ресурса синаптической активности у долгоживущих имаго дрозофил после сниженной активности *stc*. По материалам доклада Елены Пасюковой.

**Ольга Рыбина** (Институт молекулярной генетики РАН, Москва, Россия) продолжила данную тему в докладе «Влияние гена *Lim3* на продолжительность жизни дрозофилы связан с повышением активности митохондрий и Polusomb-зависимой регуляцией». Ген *Lim3* кодирует транскрипционный фактор РНК-полимеразы II, который высоко гомологичен белкам Lhx3/4 человека, вовлеченным в спецификацию двигательных нейронов. У человека мутации *Lhx3/4* связаны с метаболическими нарушениями, подавлением работы репродуктивной системы, аномалиями развития нервной системы. У дрозофил *Lim3* также отвечает за спецификацию мотонейронов, распространение и образование пучков аксонов, иннервацию мышц.

Ольга Рыбина с коллегами показала, что данный ген оказывает значительное влияние на продолжительность жизни дрозо-

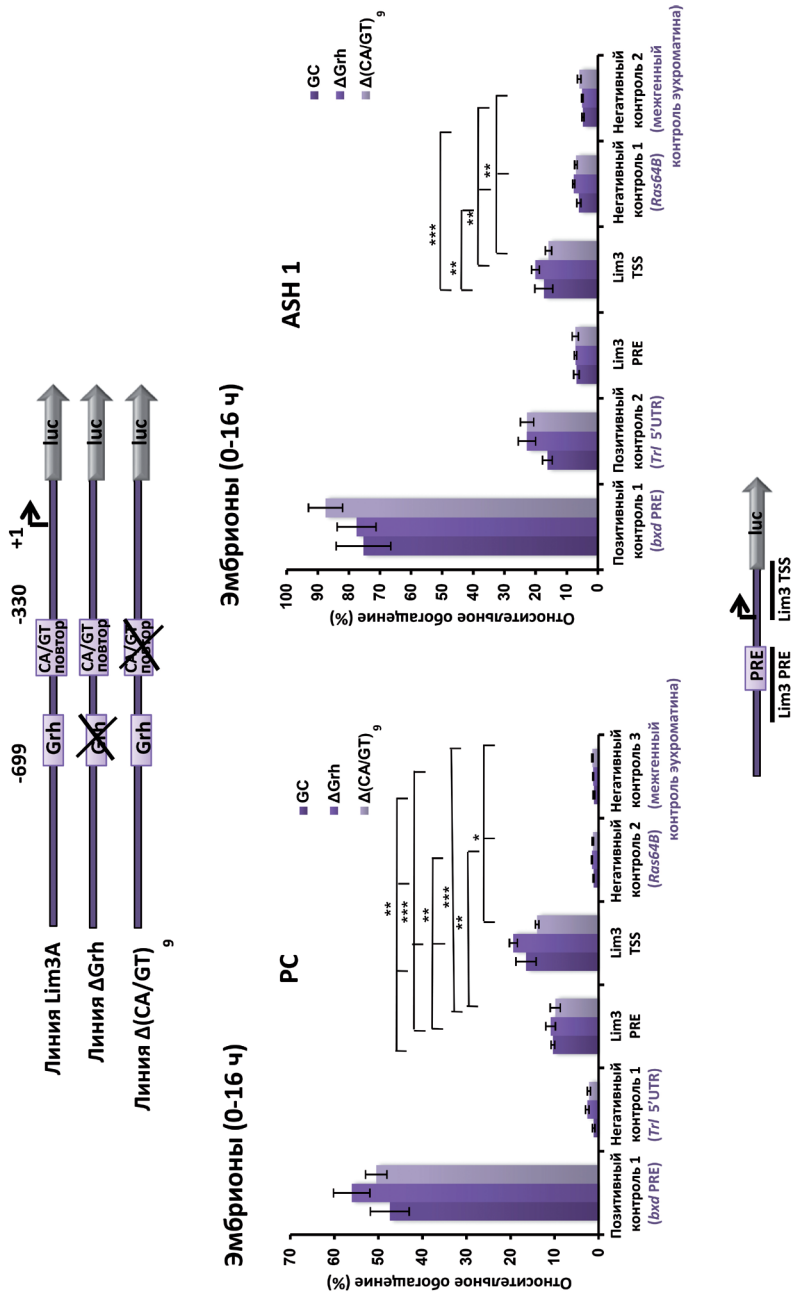


Рис. 16. Показано, что 5' регуляторная область гена *Lim3* насыщена белками групп Polycomb и Trithoxa. По материалам доклада Ольги Рыбиной.

фил. В частности, РНК-интерференция *Lim3* в нервной и в мышечной ткани повышает продолжительность жизни дрозофил, в то время как его сверхэкспрессия в мышцах – уменьшает данный показатель. Однако наиболее выраженный эффект (до 28%) оказывает снижение активности *Lim3* на ранних стадиях развития. Этот эффект автор связывает с изменением активности митохондрий, уровня АТФ и двигательной активности дрозофил.

Для выявления механизмов, лежащих в основе влияния *Lim3* на продолжительность жизни плодовых мушек, изучили естественную вариабельность регуляторной области данного гена. Обнаружено, что полиморфизмы промотора *Lim3*, связанные с изменением генной экспрессии (до 6 раз) и контролем продолжительности жизни (до 25%), располагаются на элементе ответа на Polycomb (PRE). Ольга Рыбина с коллегами показала, что этот участок насыщен белками группы Polycomb (PcG), в частности Polycomb (Pc), Polyhomeotic, Pleiohomeotic, которые осуществляют эпигенетический сайленсинг (рис. 16). Более того, мутации *Pc* влияют на активность *Lim3*, подтверждая функциональную связь между этим белком и регуляторной областью *Lim3*. Таким образом, белки группы Polycomb непосредственно участвуют в регуляции активности гена *Lim3*, связанной с контролем продолжительности жизни дрозофил.

**Анатолий Яшин** (Университет Дьюка, Дарем, США) выступил с докладом «Старение и болезнь Альцгеймера: роль генов, вовлеченных в клеточный стресс-ответ». Исследования болезни Альцгеймера (БА) посвящены изучению факторов и механизмов, ответственных за возникновение и прогрессирование данного заболевания. Результаты последних работ показывают, что гены, вовлеченные в стресс-ответ, могут играть решающую роль в позднем наступлении БА. Полногеномные ассоциативные исследования данного заболевания также выявили ряд генов, варианты которых показывают значительную связь с БА. Однако оказалось, что однонуклеотидные полиморфизмы генов, чье участие в клеточном стресс-ответе было экспериментально подтверждено, не были детектированы на уровне целого генома с использованием данного метода для пациентов с БА.

В докладе Анатолий Яшин обсудил результаты его с коллегами полногеномного ассоциативного исследования в рамках анализа данных проекта «Изучение болезни Альцгеймера с поздним началом» (Late Onset Alzheimer's Disease Family Study, LOADFS), а также оценил связь БА с известными генами стресс-ответа. Ряд однонуклеотидных полиморфизмов генов *ТОММ40*, *АРОЕ*, *NECTIN2* и *АРОС1*, расположенных в хромосоме 19, по-

казал статистически значимую связь с БА. Однако связь полиморфизмов генов клеточного стресс-ответа только близка к номинальному уровню статистической значимости ( $p < 0.05$ ). Слабые сигналы от таких генов могут быть связаны с высоким уровнем гетерогенности БА при наличии различных стрессовых стимулов и альтернативных сигнальных путей, вносящих вклад в данное заболевание.

Анализ связи между этими двумя группами генов (с высокой статистической значимостью и номинальной статистической значимостью связи с БА) показал, что вариации генов, явно связанных с БА, по-видимому, модулируют стресс-ответ, инициированный второй группой генов. Анатолий Яшин с коллегами исследовал связь выявленных генов со стандартными критериями БА (накопление внеклеточных бета-амилоидных агрегатов (A $\beta$ ) и внутриклеточных клубков из тау-белков), а также с расширенным набором критериев (воспаление в нервной ткани, окислительный стресс, дисфункция митохондрий, потеря синапсов, гибель нейронов). Этот анализ показал, что группа генов, вовлеченных в клеточный стресс-ответ может играть решающую роль в связи между критериями БА (рис. 17). Эти гены также связыва-



Рис. 17. Связь между старением, критериями болезни Альцгеймера и болезнью Альцгеймера. По материалам доклада Анатолия Яшина.

ют БА с другими возраст-зависимыми заболеваниями (например, раком, сердечно-сосудистыми заболеваниями и т.д.).

Возрастное снижение устойчивости к стресс-факторам влияет на порог активации клеточного стресс-ответа. Это объясняет увеличение частоты встречаемости данных заболеваний с возрастом, наблюдаемое в эпидемиологических исследованиях. Тот факт, что гены, вовлеченные в ответ на клеточный стресс, влияют на БА и развитие других возраст-зависимых патологий позволяет нам предположить, что БА является системным заболеванием, проявляющимся в области мозга. Если данная гипотеза верна, природу БА можно лучше понять при ее изучении совместно со спектром других заболеваний, возникновение которых связано с аналогичным набором генов стресс-ответа. Таким образом, необходимо более детально исследовать системный механизм БА.

### 2.3. Эпигенетика

Юшин Су (Медицинский колледж им. Альберта Эйнштейна, Бронкс, США) выступила с докладом на тему «Механизмы действия энхансеров в старении человека и возраст-зависимых заболеваниях». Полногеномные ассоциативные исследования достигли значительного успеха в выявлении генетических вариантов, непосредственно связанных с повышенными рисками ряда заболеваний человека. Подавляющее большинство (более 90%) таких вариантов, как оказалось, находятся в некодирующих участках генома. Это указывает на то, что риски заболеваний связаны, в первую очередь, с изменениями в промоторах и энхансерах, регулирующих генную экспрессию. Юшин Су считает, что понимание функций некодирующих вариантов в старении и развитии возраст-зависимых заболеваний человека крайне важно для объяснения роли генетических ассоциаций в реализации молекулярных механизмов, а также для применения имеющихся знаний в клинической практике. Исследования, проводимые под руководством профессора, сконцентрировались на механизмах действия энхансеров, находящихся в локусе 9p21. Этот локус является одной из ключевых точек геномных связей, определяющих развитие многих возраст-зависимых болезней, включая рак, заболевания сердечно-сосудистой системы, болезнь Альцгеймера, диабет II типа (рис. 18). Например, находящиеся рядом с ним гены кодируют такие белки, как ингибиторы циклин-зависимых киназ CDKN2A (а именно, p16INK4A и p14ARF) и CDKN2B (p15INK4B) – они участвуют в подавлении роста опухолей и клеточном старении. Юшин Су представила данные комплексного исследования молекулярных механизмов, с помощью

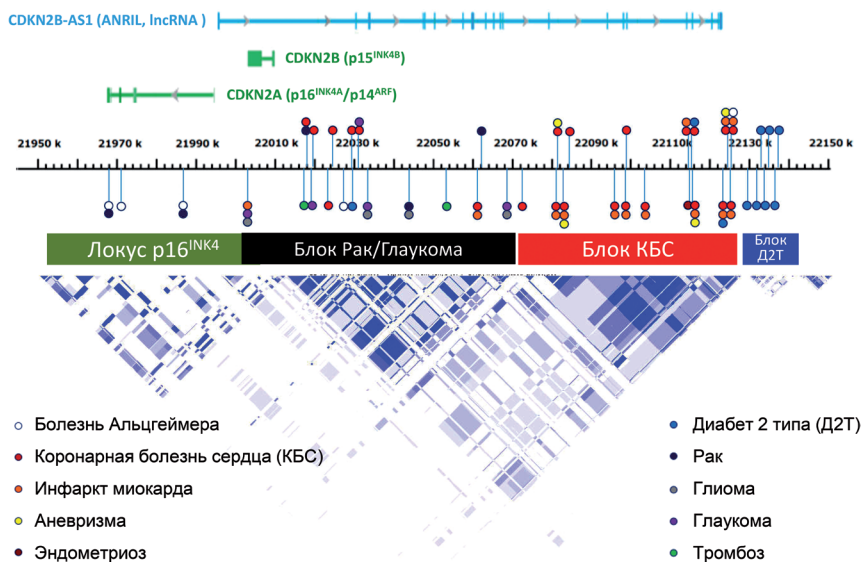


Рис. 18. Насыщенный энхансерами локус 9p21 содержит множество генов, связанных с возраст-зависимыми заболеваниями. По материалам доклада Юшин Су.

которых варианты, определяющие риски заболеваний, влияют на работу энхансеров и активность генов-мишеней, таким образом ускоряя старение и развитие возрастных патологий.

**Анна Кудрявцева** (Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Москва, Россия) выступила с докладом на тему «Транскриптомный анализ как метод идентификации изменений, связанный со старением и раком». Продолжительность жизни человека увеличивается, в то же время частота возникновения рака повышается с возрастом. Связь между старением и раком очевидна. Однако многие молекулярные механизмы, лежащие в основе этой связи, до сих пор остаются неизвестны. В то же время понимание природы патологических процессов крайне важно для их предотвращения, ранней диагностики и эффективного лечения. Существует ряд методов для изучения данных механизмов. Транскриптомный анализ является одним из наиболее информативных подходов для получения первичной информации о патологических изменениях. Наилучшим методом транскриптомного анализа является секвенирование нового поколения. В своем докладе Анна Кудрявцева продемонстрировала результаты исследований молекулярных механизмов рака и старения, проведенных с помощью данного метода.

А. Кудрявцева с коллегами изучила влияние терпеноидов пихты сибирской (в составе препарата Абисил) на транскриптомы нормальных фибробластов человека и клеточных линий аденокарцином толстой кишки и поджелудочной железы. В фибробластах терпены пихты стимулировали активность генов стрессового ответа, регуляции апоптоза и регенерации тканей. Кроме того, после обработки экстрактом происходило восстановление уровня некоторых генов долгожительства в старых клетках. В раковых клетках Абисил вызывал изменение экспрессии генов-онкосупрессоров и проонкогенов. Таким образом, в исследовании продемонстрировано потенциальное геропротекторное и противораковое действие терпенов пихты сибирской.

В другом исследовании были изучены молекулярные механизмы, лежащие в основе развития параганглиом. Эти опухоли представляют собой редкие нейроэндокринные медленно растущие новообразования, которые являются наследуемыми более чем в 30-40 % случаев. Часто они возникают в результате мутаций в генах, обеспечивающих функцию митохондрий (например, *SDHx* и *IDHx*). Одним из примеров параганглиом является опухоль каротидного тельца. На основании данных транскриптомного анализа был определен список генов, вовлеченных в развитие данной опухоли, и провоцирующих ее образование мутаций. Для пациентов с мутациями *SDHx* было показано изменение в регуляции механизмов клеточной миграции, структуры внеклеточного матрикса, активации ангиогенеза. Повышали свою экспрессию гены интегринов, в то время как система репарации ДНК оказалась подавлена. Изменения также наблюдались для сигнального пути *TGF- $\beta$*  и ряда других (*Myc*, *Jun*, *Fos*, *MMPx*, *EGFR*, *DUSP6*, *PROM1*, *iNOS*, *Notch*). Таким образом, мутации, провоцирующие образование параганглиом, ведут за собой сеть транскриптомных изменений с последующим развитием новообразований.

В последней части доклада автор продемонстрировала роль микробиоты в раке кишечника, а именно энтеротоксигенной *Bacteroides fragilis*. Имеются данные, что данная бактерия активирует оксидазу спермина и стимулирует выработку перекиси водорода, вызывая таким образом воспаление в кишечнике. На основании данных транскриптомного анализа была опровергнута связь между колонизацией *B. fragilis* и индукцией провоспалительных путей. В качестве ключевых регуляторов метаболизма полиаминов и развития рака кишечника Анна Кудрявцева идентифицировала *c-Myc* и *C/EBP $\beta$*  (*CREBP*), которые кодируют медиаторы репрограммирования, воспаления и дифференциации клеток. Они сверхактивированы в опухолях и коэкспрессированы со своими мишенями. Более того, автор предполагает,



что они могут регулировать другие гены метаболизма полиаминов (*SMOX*, *AZIN1*, *MTAP*, *SRM*, *ODC1*, *AMD1* и *AGMAT*). Таким образом, повышенный метаболизм полиаминов при раке кишечника скорее связан с активностью *c-Myc* и *C/EBP $\beta$*  (*CREBP*), чем с инфицированием *B. fragilis*.

Джон Седиви (Университет Брауна, Провиденс, США) сделал доклад на тему «Соматические ретротранспозиции в старении клеток и организма». Хроматин представляет собой сложную и динамичную структуру, которая должна поддерживаться в функциональном состоянии на протяжении всей жизни организма. Исследования различных модельных организмов показали, что хроматин претерпевает значительные перестройки во время старения. Клеточное старение, важный компонент старения млекопитающих, недавно было связано со снижением степени гетерохроматизации генома. Эти изменения приводят к активации экспрессии ретротранспозонов. Ретротранспозоны – «паразиты генома» – распространены у всех изученных видов и составляют около 50% геномов млекопитающих. Ретротранспозоны на-

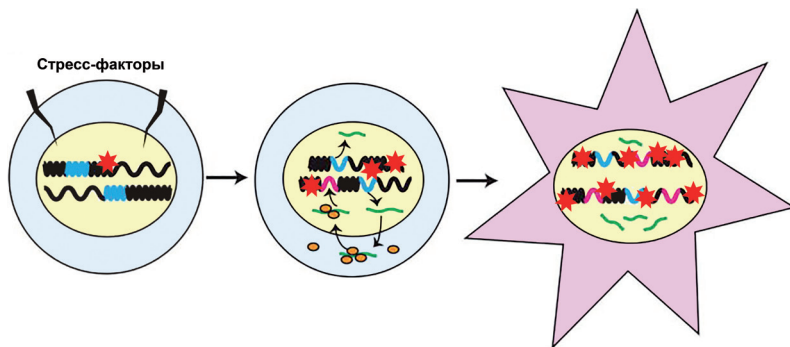


Рис. 19. Предполагаемая роль ретротранспозонов в процессе старения (Sedivy et al., 2013). Слева показана нормальная клетка. Показаны гетерохроматизированные (компактизированные) и эухроматизированные (декомпактизированные) области хромосом. Ретротранспозоны (синий) расположены в основном в гетерохроматине и не экспрессируются. Активные формы кислорода и другие стресс-факторы вызывают повреждения ДНК (красные звездочки), которые в основном восстанавливаются. В центре показана стареющая клетка в которой наблюдается возраст-зависимое увеличение уровня повреждений ДНК, что способствует декомпактизации хроматина и увеличению уровня ретротранспозиций и образованию новых повреждений ДНК. Справа показана дисфункциональная клетка. Высокий уровень ретротранспозиций и накопление повреждений ДНК приводят к повсеместной декомпактизации хроматина, геномной нестабильности, изменению уровня экспрессии генов и мутагенезу.



ходятся под жестким контролем со стороны клетки, поскольку их активация способна дестабилизировать геном и привести к увеличению уровня индукции мутаций. Джон Седиви представил гипотезу о том, что дерепрессия эндогенных ретротранспозонов вносит большой вклад в процесс молекулярного старения и может возникать в большинстве тканей. Активация ретротранспозиций может также способствовать возрастной дегенерации и патологии тканей (рис. 19).

**Сергей Дмитриев** (НИИ Физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия) представил доклад на тему «Изменения транскриптома в мышечных органах в течение старения». Биосинтез белков имеет значительный вклад в клеточный гомеостаз. Стареющие животные характеризуются нарушением регуляции протеостаза. Однако по большей части неизвестен вклад механизмов транскрипции в этот процесс. Для изучения данного вопроса Сергей Дмитриев с коллегами использовал метод профилирования рибосом на печени и почках мышей различных возрастов. В результате проведенного исследования наблюдали как количественные, так и качественные возраст-зависимые изменения профилей генной экспрессии на уровне транскриптома, в том числе нарушение регуляции воспалительного и иммунного ответа, транскрипции и метаболизма (рис. 20). С возрастом



Рис. 20. Полные профили экспрессии для печени и почек стареющих мышей, полученные методом профилирования рибосом. По материалам доклада Сергея Дмитриева.

происходит снижение трансляции белков, обеспечивающих сам процесс протеогенеза, и изменяется распределение рибосом вокруг участков, кодирующих мРНК. Кроме того, в докладе были представлены данные, демонстрирующие, что при старении возрастает экспрессия некоторых эндогенных ретровирусов. Таким образом, трансляция является важнейшим процессом, участвующим в регуляции продолжительности жизни. Различные манипуляции с ним могут как снижать, так и увеличивать продолжительность жизни, открывая новые возможности для воздействия на темпы старения.

#### 2.4. Фармакология

**Мэтт Каберлейн** (Университет Вашингтона, Сиэтл, США) представил доклад на тему «Трансляционная геронаука: использование mTOR сигнального пути в качестве мишени здорового долголетия». Как отметил докладчик, основной целью геронауки является улучшение здоровья, долголетия и качества жизни людей посредством фундаментальных и трансляционных исследований в области биологии старения. Одобренный FDA препарат рапамицин (ингибитор mTOR) является самым эффективным фармакологическим вмешательством для увеличения продолжительности жизни и улучшения показателей здоровья мышей. Автором показано, что рапамицин эффективно предотвращает развитие митохондриальных заболеваний у мышей, усиливает функции митохондрий и улучшает клинические показатели у пациентов с синдромом MELAS (*англ.* mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes - митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды). При нормальном старении непродолжительное воздействие рапамицина в течение 12 недель является достаточным для увеличения продолжительности жизни более чем на 50% и улучшения показателей здоровья у мышей среднего возраста (рис. 21). Также была определена хорошо переносимая доза рапамицина для собак, и получены результаты, свидетельствующие о замедлении возрастных изменений функции сердца. Представленные данные демонстрируют, что рапамицин может быть подходящим препаратом для трансляционных применений как в ветеринарии, так и в медицине для лечения митохондриальных расстройств и улучшения здорового долголетия.

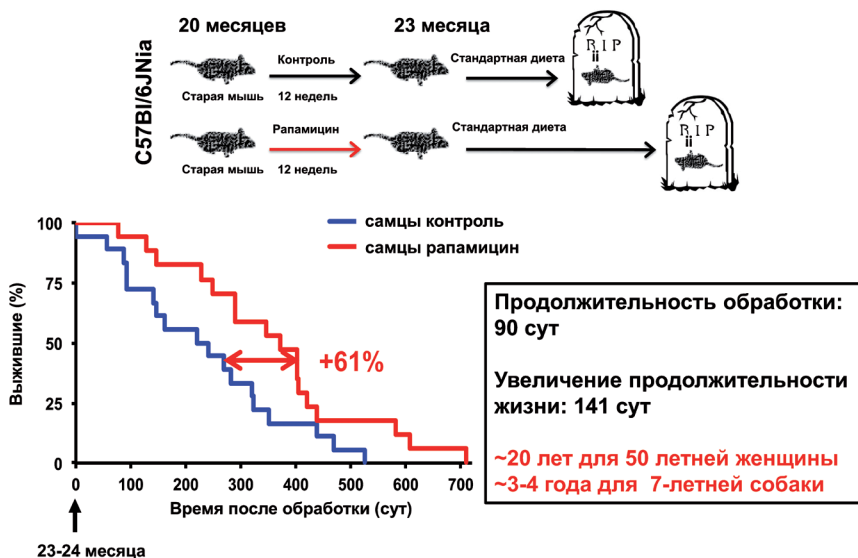


Рис. 21. Влияние короткосрочной (в течение 12 недель) обработки рапамицином на продолжительность жизни старых мышей. По материалам доклада Мэтта Кеберлейна.

**Ян Грубер** (Национальный университет Сингапура) в своем докладе на тему «Продление здорового периода жизни синергическими фармакологическими интервенциями в механизмы старения» подчеркнул растущий интерес к фармакологическим вмешательствам, непосредственно направленным на процесс старения. Представленные результаты демонстрируют, что увеличение продолжительности жизни может быть достигнуто путем использования комбинаций фармакологических препаратов нацеленных на множественные, эволюционно консервативные механизмы старения, например mTOR и IGF сигнальные пути (рис. 22). Используя этот подход на модели нематоды *Caenorhabditis elegans* автору удалось замедлить старение и значительно (до 1.5 раз) увеличить максимальную продолжительность жизни. Чтобы определить механизм синергических эффектов, был проведен анализ транскриптома и липидома. Было обнаружено, что комбинации фармакологических средств модифицируют уровень экспрессии генов, относящихся к TGF- $\beta$  и IGF сигнальным путям. Также в основе эффекта синергизма лежит взаимодействие генов *daf-2*, *daf-7* и *sbp-1*, которое приводит к изменению метаболизма липидов, выражающемуся в увеличении биосинтеза мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) и триацилглицеро-

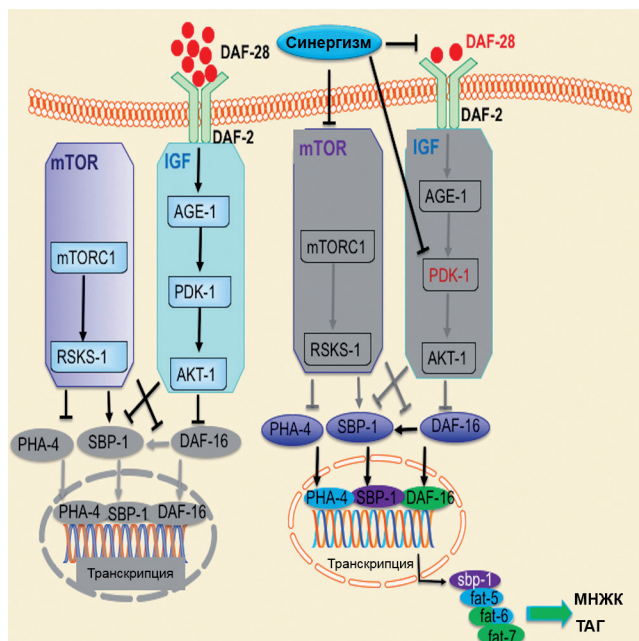


Рис. 22. Механизм синергического действия комбинаций фармакологических средств (Admasu et al., 2018). МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты, ТАГ – триацилглицеролы.

лов (ТАГ), необходимых для увеличения здорового периода жизни. Представленные данные свидетельствуют о том, что комбинации фармакологических средств, нацеленных на различные компоненты регуляторной сети генов старения, могут быть использованы для обеспечения синергического эффекта фармакологических вмешательств на продолжительности жизни.

**Алексей Москалев** (Институт биологии Российской академии наук, Сыктывкар, Россия) в докладе «Фукоксантин как потенциальный геропротектор» продемонстрировал, что каротиноид фукоксантин увеличивает продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*, повышает локомоторную активность, устойчивость мух к окислительному стрессу и уровень экспрессии генов стрессоустойчивости (рис. 23). Также фукоксантин положительно влиял на fecundность, фертильность, барьерную функцию кишечника и на ночной сон. Анализ транскриптома выявил 57 дифференциально экспрессированных генов, вовлеченных в 17 путей KEGG. Среди наиболее представ-



активируемой протеинкиназы), метформин также имитирует оздоровительное действие на организм ограничения калорийности питания. Хотя точные молекулярные механизмы его действия еще не установлены, в настоящее время метформин рассматривается как возможный антивозрастной препарат. Докладчик представил результаты исследования влияния метформина (300 мг/кг веса тела в сутки в течение 4 недель) на биомаркеры старения в крови и головном мозге крыс линии Wistar в возрасте 4 и 24 месяца (рис. 24). Обработка метформином привела к увеличению антиоксидантной ёмкости плазмы крови (FRAP), уровней восстановленного глутатиона (GSH) и тиола плазмы крови (-SH) в обеих возрастных группах. Также Ризви обратил внимание на повышение активности редокс системы плазматической мембраны (PMRS) эритроцитов при старении и диабетической нефропатии, что находится в соответствии с ранее предложенной для неё ролью компенсаторного механизма при старении. Однако также предполагалось, что она может служить источником активных форм кислорода (de Grey, 2005). Кроме того, её активность повышена у долгоживущих видов, что позволяет ускорить ре-

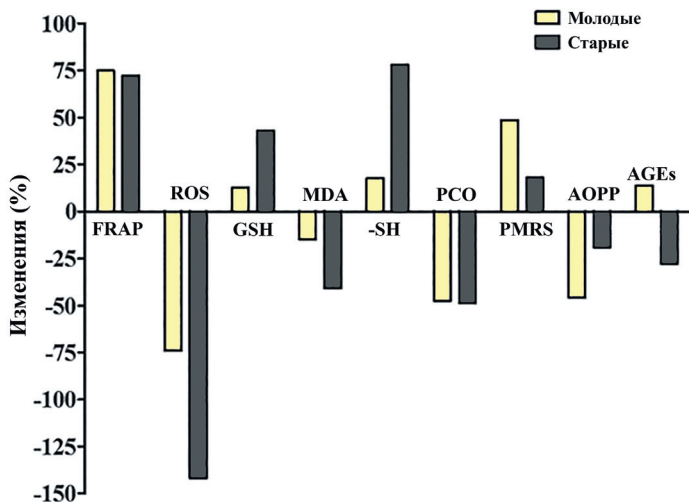


Рис. 24. Влияние метформина на биомаркеры окислительного стресса (антиоксидантная ёмкость плазмы крови (FRAP), активные формы кислорода (ROS), восстановленный глутатион (GSH), перекисное окисление липидов (MDA), тиол плазмы крови (-SH), карбонилированный белок (PCO), редокс система плазматической мембраны (PMRS), конечные продукты окисления белка (AOPP) и конечные продукты гликирования (AGEs)) у молодых (4 месяца) и старых (24 месяца) крыс линии Wistar (Garg et al., 2017).

циклинг аскорбиновой кислоты. Катехины увеличивают активность PMRS, особенно кверцетин (интересно, что кверцетин также известен как сенолитик); этим же свойством обладает метформин, обнаруживая при этом синергическое действие с рапамицином в отношении оксидативного стресса. Кроме того, метформин вызвал значительное снижение уровней активных форм кислорода (ROS), перекисного окисления липидов (MDA), карбонилированного белка (PCO), конечных продуктов окисления белка (AOPP) и конечных продуктов гликирования (AGEs). Также было показано, что метформин улучшает состояние головного мозга при старении благодаря активации аутофагии и уменьшению уровня воспаления. Результаты подтверждают предполагаемую антиэйджинговую роль метформина.

**Жоао Педро-де-Магалхаес** (Институт старения и хронических заболеваний Университета Ливерпуля, Великобритания) в докладе «Лекарства, гены и базы данных» рассказал о разработке интернет-ресурса Human Ageing Genomic Resources (<http://genomics.senescence.info>) объединяющего взаимосвязанные базы данных по биологии и генетике старения (см. таблицу). Увеличение возраста является фактором риска для многих заболеваний, поэтому крайне желательно применение фармакологических вмешательств, замедляющих старение и откладывающих начало возрастных заболеваний. Для поиска новых химических соединений, увеличивающих продолжительность жизни *Caenorhabditis elegans*, данные из базы данных DrugAge были проанализированы с использованием метода машинного обуче-

**Некоторые базы данных и онлайн-инструменты  
по генетике старения модельных организмов и человека  
интернет-ресурса Human Ageing Genomic Resources  
(<http://genomics.senescence.info>)**

База данных	Содержание
GenAge	>300 генов старения и долголетия человека и >2000 генов модельных организмов
GenDR	>200 генов, связанных с геропротекторным эффектом ограничительной диеты
LongevityMap	>500 статей по генам и вариантам генов, связанным с продолжительностью жизни человека
GeneExpression	Метаанализ изменений экспрессии генов с возрастом в разных тканях у мышей, крыс и людей на основании данных ДНК микрочипов
CellAge	>200 генов, связанных с клеточным старением
AnAge	Продолжительность жизни >4000 видов животных
DrugAge	>400 препаратов, связанных со старением или долголетием



ния. В качестве признаков использовались термины онтологии гена (GO), аннотированные для белковых мишеней соединений, и химические дескрипторы, рассчитанные на основе химической структуры каждого соединения. Согласно полученному прогнозу, с большей вероятностью увеличивают продолжительность жизни соединения, влияющие на митохондрии, средства для лечения рака, противовоспалительные препараты и средства для терапии гонадотропин-рилизинг-гормоном. Биоинформационный подход также позволяет выявлять потенциальные геропротекторы среди лекарств, которые разрешены для использования человеком.

**Людмила Лацерус и Фания Маганова** (ООО «Инитум-Фарм», Россия) в докладе «Терпеноиды как потенциальные геропротекторы» рассмотрели эффекты препарата Абисил и биологически активной добавки КардиоОрганик, основным действующим ингредиентом которых являются терпеноиды пихты сибирской *Abies sibirica*. Экспериментальные клинические исследования Абисила выявили противомикробное, противовоспалительное, заживляющее, регенерирующее и обезболивающее действие при отсутствии токсичных и побочных эффектов. Также была выявлена противоопухолевая активность пероральной формы Абисила (Абисилин), в отношении ряда перевиваемых опухолей (меланомы В-16, аденокарциномы молочной железы Ca-755, рака шейки матки (РШМ-5) и эпидермоидной карциномы легкого Льюис (LLC)).

Экспериментальные исследования на животных показали, что биологически активная добавка КардиоОрганик оказывает антиатеросклеротическое действие, ведет к снижению уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), оказывает желчегонное действие, стимулирует выделение с желчью холестерина и желчных кислот, уменьшает степень поражения интимы аорты и ее атерокальциноз, предотвращает развитие инфаркта миокарда. Препарат также оказывает благотворное влияние на метаболический синдром, нормализует уровень артериального давления, триглицеридов и глюкозы в крови.

Таким образом, согласно представленным данным, терпено-содержащие препараты демонстрируют выраженные геропротекторные свойства и по мнению авторов доклада могут замедлить развитие возраст-зависимых сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и тем самым увеличить продолжительность жизни людей и улучшить их физическое состояние.

**Суреш Раттан** (Главный редактор журнала *Biogerontology*, Дания) в докладе «Гормезис и горметины в здоровье и долго-



Рис. 25. Молекулярные механизмы физиологического гормезиса. По материалам доклада Суреша Раттана.

летию» отметил, что для увеличения продолжительности жизни и достижения здорового долголетия необходима стимуляция защитных сил организма. Многообещающим подходом к достижению этого является феномен гормезиса в ответ на умеренное действие стресс-факторов. Умеренные физические, пищевые и ментальные стресс-факторы (горметины) приводят к усилению гомеодинамики физиологических систем поддержания и восстановления клетки и организма (рис. 25). Физические упражнения, гипертермия и ионизирующие излучения являются примерами физических горметинов, которые активируют белки теплового шока, ферменты репарации ДНК и механизмы защиты от свободных радикалов. Некоторые соединения в пище, такие как флавоноиды и полифенолы, присутствующие в специях, травах и других источниках, являются примерами пищевых горметинов, которые активируют антиоксидантные и противовоспалительные системы. Ограничение калорий и прерывистый пост являются горметинами, которые активируют аутофагию и сиртуины. Интенсивная активность мозга и сосредоточенное внимание запускают ментальные горметины. Докладчиком сделано предположение, что комбинирование различных горметинов дает возможность разрабатывать эффективные интервенционные подходы для поддержания, улучшения и восстановления здоровья при старении.

**Майкл Петрашек** (Научно-исследовательский институт Скриппса, США) в докладе «Продление жизни и улучшение протеостаза у старых особей *Caenorhabditis elegans*» представил данные, согласно которым, антибиотик миноциклин продлевает жизнь нематод *C. elegans* на 48%, если используется в течение всей их взрослой жизни, и на 22%, если даётся с 8-го дня жизни, т.е. он действует даже на старых червей с очень пониженной стрессоустойчивостью, что выгодно отличает его от множества других препаратов. Согласно результатам докладчика, миноциклин действует достаточно грубым образом – не связываясь с регуляторными белками, а просто ингибируя трансляцию и за счёт этого снижая количество неправильно свёрнутых белков. В свете этого неудивительно, что он полезен также для червей с моделью болезни Паркинсона - экспрессией синуклеина. При этом докладчик упомянул то, что выявлена эффективность миноциклина (а в ряде случаев пройдены клинические испытания) при довольно широком круге патологий у человека. Можно предположить, что миноциклин отчасти имитирует эффект ингибиторов mTOR.

Однако это ещё не говорит о полезности миноциклина как геропротектора при хроническом применении человеком. Человек отличается от червя, например, гораздо более сложной иммунной системой, требующей активного биосинтеза белка для нормального функционирования. Возможно, что при попытке хронического применения миноциклина на млекопитающих мы столкнемся с теми проблемами, которые испытывают люди при нехватке белка из-за неправильно составленной диеты. Важно отметить, что даже *C. elegans* под действием миноциклина вырастает меньшего размера и гораздо менее фертилен.

Исходя из теоретических соображений, для эффективной замены, например, карбонилированных белков нужен не только высокий уровень аутофагии, но и довольно высокий уровень биосинтеза белка. Однако опыты на *C. elegans* показывают, что нарушение протеостаза вследствие повышенной концентрации неправильно свёрнутых белков для этого организма более критично, чем возможное накопление повреждённых белков (по докладу Майкла Петрашека и (Dhondt et al., 2016).

### 3. ТРАНЛЯЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЕ

**Георг Вик** (Главный редактор журнала *Gerontology* (Karger), Австрия) «Ингибирование атеросклероза у старых мышей путем перорального воздействия микобактериального белка теплового шока 65». Атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием стенки артерии в котором важную роль играют как врожденный, так и приобретенный иммунитет. Модуляция иммунного ответа против белка теплового шока 60 (HSP60) путем введения микобактериального HSP65 (mbHSP65) вызывает положительные эффекты у молодых животных с экспериментально индуцированным атеросклерозом, однако эффекты у старых животных не исследовались. Цель представленного исследования состояла в изучении эффектов иммунизации и иммунотолерантности к mbHSP65 на скорость формирования атеросклероза у старых (18 месяцев) мышей *ApoE*<sup>-/-</sup>. Авторами показано, что у старых мышей дикого типа были только незначительные поражения в аорте, которые не изменялись при диете с высоким содержанием холестерина (HCD) в течение 14 недель (рис. 26). У старых мышей *ApoE*<sup>-/-</sup> наблюдались сложные атеросклеротические бляшки, размер которых увеличился при HCD. Иммунизация к mbHSP65 привела к значительному обострению атеросклероза у мышей дикого типа и *ApoE*<sup>-/-</sup> независимо от характера их рациона. Это увеличение сопровождалось увеличением титров антител против HSP60 млекопитающих (mHSP60) и mbHSP65. Повышенное образование бляшек может быть значительно уменьшено при индукции иммунотолерантности к mbHSP65. Увеличенное количество регуляторных Т-клеток и более низкие или неизменные уровни холестерина и триглицеридов были связаны с уменьшением размера поражений аорты. Таким образом, индукция иммунотолерантности к mbHSP65 может использоваться как для профилактики, так и для лечения хронического атеросклероза у пожилых людей.

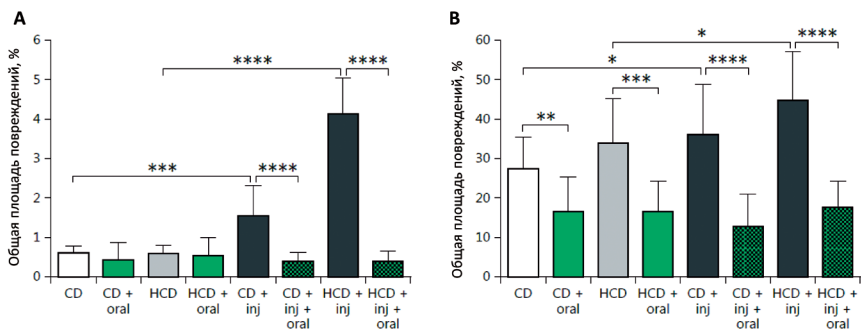


Рис. 26. Влияние иммунизации и толеризации к mbHSP65 на скорость формирования атеросклероза у мышей (Wick et al., 2018). **А**) У мышей дикого типа скорость формирования поражения аорты значительно увеличилась после иммунизации к mbHSP65 и значительно снизилась после индукции иммунотолерантности к mbHSP65. **В**) Мыши *ApoE<sup>-/-</sup>* с индуцированным атеросклерозом показали аналогичные результаты. Белые столбики – нормальная диета Chow (CD); светло-серые столбики – диета с высоким содержанием холестерина (HCD); зеленые столбики – иммунотолерантность к mbHSP65 на диете CD или HCD; черные столбики – иммунизация к mbHSP65 на диете CD или HCD; зеленые столбики с черной штиховкой – иммунизация и иммунотолерантность к mbHSP65 на диете CD или HCD. Число мышей в группе = 10. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  и \*\*\*\* $p < 0.0001$ .

Джеймс Кирклэнд (Клиника Mayo Clinic, Rochester, США) в докладе «Клеточное старение, сенолитики, хронические болезни, и старение» отметил, что сенецентность (клеточное старение) является одним из ключевых признаков старения организма. Сенецентные клетки характеризуются устойчивостью к апоптозу и способностью секретировать провоспалительные цитокины и хемокины, разрушающие внеклеточный матрикс протеазы, гемостатические факторы, а также факторы, нарушающие функцию стволовых клеток и ускоряющие развитие опухолей. Авторы доклада разработали сенолитические препараты, которые избирательно инициируют гибель старых клеток за счет ингибирования антиапоптотических путей. В экспериментах на мышах сенолитики (дазатиниб и кверцетин) снижали дряхлость (рис. 27) и улучшали сердечную функцию старых особей, уменьшали сосудистую дисфункцию, обусловленную возрастом и высоким потреблением жиров, смягчали блефомицин-индуцированный легочный фиброз, восстанавливали функцию печени и уменьшали содержание жира при индуцированной жировой дистрофии печени, восстанавливало костную массу и прочность путем снижения резорбции костей при возрастном остеопорозе, облегчали радиа-

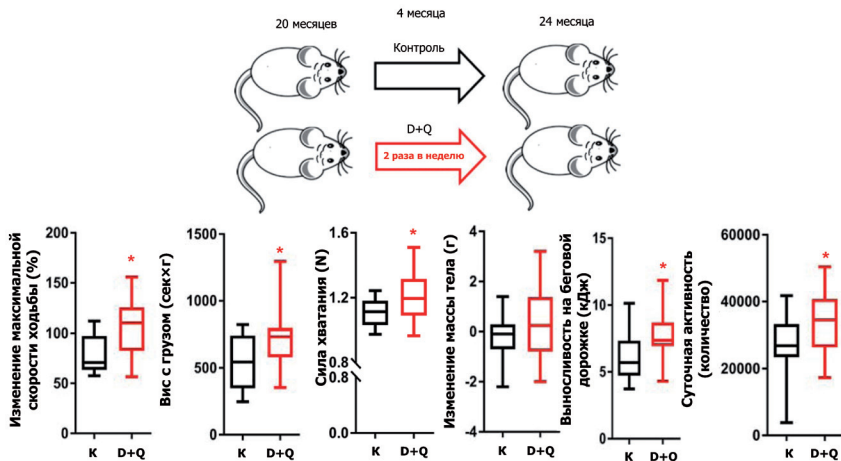


Рис. 27. Влияние комбинации дазатиниба и кверцетина (D+Q) на показатели дряхлости мышей. По материалам доклада Джеймса Кирклэнда.

ционно-индуцированные дисфункции. Таким образом, сенолитические препараты могут задерживать, предотвращать или лечить множественные связанные с возрастом расстройства и хронические заболевания. В тоже время необходимо учитывать, что сенолитики могут вызывать серьезные побочные эффекты, поэтому решение вопроса об их использовании в клинике пока остается делом будущего.

## ЛИТЕРАТУРА

Admasu T.D., Chaithanya Batchu K., Barardo D., Ng L.F., Lam V.Y.M., Xiao L., Cazenave-Gassiot A., Wenk M.R., Tolwinski N.S., Gruber J. Drug Synergy Slows Aging and Improves Healthspan through IGF and SREBP Lipid Signaling // *Developmental Cell*. – 2018. – doi: 10.1016/j.devcel.2018.09.001.

Dhondt I., Petyuk V.A., Cai H., Vandemeulebroucke L., Vierstraete A., Smith R.D., Depuydt G., Braeckman B.P. FOXO/DAF-16 Activation Slows Down Turnover of the Majority of Proteins in *C. elegans* // *Cell Rep*. – 2016. – Vol. 16, № 11. – P. 3028-3040. – doi: 10.1016/j.celrep.2016.07.088.

Garg G., Singh S., Singh A.K., Rizvi S.I. Metformin Alleviates Altered Erythrocyte Redox Status During Aging in Rats // *Rejuvenation Res*. – 2017. – Vol. 20, № 1. – P. 15-24. – doi: 10.1089/rej.2016.1826.

Kennedy B.K., Berger S.L., Brunet A., Campisi J., Cuervo A.M., Epel E.S., Franceschi C., Lithgow G.J., Morimoto R.I., Pessin J.E., Rando T.A., Richardson A., Schadt E.E., Wyss-Coray T., Sierra F. Geroscience: linking aging to chronic disease // *Cell*. – 2014. – Vol. 159, № 4. – P. 709-713. – doi: 10.1016/j.cell.2014.10.039.

Lashmanova E., Proshkina E., Zhikrivetskaya S., Shevchenko O., Marusich E., Leonov S., Melerzanov A., Zhavoronkov A., Moskalev A. Fucoxanthin increases lifespan of *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* // *Pharmacol Res*. – 2015. – Vol. 100. – P. 228-241. – doi: 10.1016/j.phrs.2015.08.009.

Rogers R.P., Rogina B. Increased mitochondrial biogenesis preserves intestinal stem cell homeostasis and contributes to longevity in Indy mutant flies // *Aging (Albany NY)*. – 2014. – Vol. 6, № 4. – P. 335-350. – doi: 10.18632/aging.100658.

Santaguida S., Amon A. Short- and long-term effects of chromosome mis-segregation and aneuploidy // *Nature reviews. Molecular cell biology*. – 2015. – Vol. 16, № 8. – P. 473-485. – doi: 10.1038/nrm4025.

Sedivy J.M., Kreiling J.A., Neretti N., De Cecco M., Criscione S.W., Hofmann J.W., Zhao X., Ito T., Peterson A.L. Death by transposition – the enemy within? // *Bioessays*. – 2013. – Vol. 35, № 12. – P. 1035-1043. – doi: 10.1002/bies.201300097.



Sunshine A.B., Ong G.T., Nickerson D.P., Carr D., Murakami C.J., Wasko B.M., Shemorry A., Merz A.J., Kaerberlein M., Dunham M.J. Aneuploidy shortens replicative lifespan in *Saccharomyces cerevisiae* // Aging cell. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 317-324. – doi: 10.1111/accel.12443.

Wick C., Onestingel E., Demetz E., Dietrich H., Wick G. Oral Tolerization with Mycobacterial Heat Shock Protein 65 Reduces Chronic Experimental Atherosclerosis in Aged Mice // Gerontology. – 2018. – Vol. 64, № 1. – P. 36-48. – doi: 10.1159/000480436.

**ДЛЯ ЗАМЕТОК**

---

ISBN 978-5-6040622-8-9



*Научно-информационное издание*

Международная конференция

«СПОСОБЫ ДОСТИЖЕНИЯ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ»

*Обзор докладов*

Оригинал-макет Е.А. Волкова

Компьютерный набор. Подписано в печать 12.11.2018. Формат 60x90<sup>1/16</sup>.  
Печать офсетная. Бум. офсетная. Усл. печ. л. 3.25. Уч.-изд. л. 3.25.  
Тираж 300 экз. Заказ № 18-9058.

---

Отпечатано с готового оригинал-макета заказчика  
в полном соответствии с предоставленными материалами  
в ООО «Коми республиканская типография»  
Адрес: 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. В. Савина, 81