

БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ И НОВЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ АНТИВОЗРАСТНОЙ ТЕРАПИИ

М. Г. Холявка, Т. И. Рахманова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 01.06.2020 г.

Аннотация. Старение неизбежно для человечества и является серьезной проблемой, так как влияет на долгосрочное развитие экономики. С увеличением продолжительности жизни во всем мире возрастает риск заболеваний, связанных со старением. Характеристика биомаркеров, коррелирующих с данным процессом, может открыть путь к разработке новой антивозрастной стратегии. Понимание триггеров процессов старения и связи между старением и болезнями важно для поиска и проверки биомаркеров старения и создания системы, которая будет стимулировать базовую геронтологию и клинические исследования.

В этом обзоре собраны биомаркеры старения на молекулярном, клеточном и организменном уровнях. Особое внимание уделено взаимосвязи между различными факторами старения. Дано широкое определение биомаркеров старения, включая длину теломер, уровни экспрессии белков и их функции, активацию или ингибирование ключевых сигнальных путей, микробиоту кишечника и метаболические паттерны.

Отчетливо видно, что современные направления исследований, касающиеся теломер, затрагивают различные актуальные вопросы, в частности о том, как повысить точность методов измерения длины теломер, активности теломеразы и теломерной повторяющейся РНК, а также о том, могут ли длина теломер и активность теломеразы быть прямыми маркерами старения. Необходим дальнейший поиск конкретных фармацевтических или нутрицевтических подходов для поддержания длины теломер и активности теломеразы без увеличения риска канцерогенеза и других неблагоприятных эффектов для достижения системного здорового старения.

Среди перспективных биомаркеров старения на клеточном уровне можно выделить так называемые «белки долголетия», некоторые сигнальные пути и ассоциированный со старением секреторный фенотип (SASP).

На организменном уровне ученые связывают состав микробиоты кишечника с процессами старения. Снижение разнообразия микробиоты, усиление метаболизма триптофана и повышенная иммуноцентричность происходят при старении организма, ускоряют его и усугубляют связанные с ним заболевания. Существует множество противоречий в отношении того, что кишечная микробиота является специфической и неоспоримой характеристикой для оценки состояния старения. Тем не менее, есть достаточные доказательства, демонстрирующие важность кишечного гомеостаза для антивозрастной и микробиом-направленной терапии в антивозрастной медицине.

Пожилые люди имеют другой состав тела, потребление и расход энергии, физическую активность, способность регулировать энергетический баланс по сравнению с молодыми людьми. В связи с этим геронтологи активно изучают пероральный НАД+ как нутрицевтик. Кроме того, доказано, что регуляция жирового обмена является лучшим выбором для сдерживания процессов старения, а кето-диета демонстрирует перспективность при терапии рака.

В последнее время роль аутофагии в процессах старения заметно привлекает внимание ученых. Аутофагия активируется в стрессовых условиях, таких как окислительный стресс, голодание или гипоксия, для обеспечения клеточного гомеостаза

Сочетание различных уровней биомаркеров может точнее охарактеризовать процессы старения и улучшить скрининг целевых лекарств. Машинное обучение и искусственный интеллект будут в значительной степени способствовать эффективности исследований в области антивозрастной терапии.

На данный момент не существует лекарств-геропротекторов, оказывающих доказанный эффект на человека. Можно говорить о потенциальных геропротекторах, многие из которых рациональнее получать из пищи, а не принимать в виде лекарств. Все вещества, оказывающие влияние на продолжительность жизни, можно разделить по механизму действия на ряд групп, основные из которых антиоксиданты, регуляторы метаболизма, регуляторы сигнальных путей, сенолитики.

Применение большинства гериатрических средств направлено на профилактику многих заболеваний, сопровождающих старение: хроническое воспаление, плохое состояние сосудов, слабый иммунитет, остеопороз, снижение когнитивных функций. В разработке находится множество стратегий против старения, которые включают такие процедуры, как увеличение аутофагии, удаление стареющих клеток, переливание плазмы из молодой крови, прерывистое голодание, усиление нейрогенеза у взрослых, физические упражнения, терапия стволовыми клетками. Многочисленные доклинические исследования показывают, что данные подходы являются многообещающими для поддержания нормального здоровья в период старения, а также для отсрочки связанных с возрастом нейродегенеративных заболеваний. Однако они требуют критической оценки в клинических испытаниях для определения их долгосрочной эффективности и возможных побочных действий.

Человечество практически исчерпало возможности увеличения продолжительности жизни традиционными медицинскими средствами, и на первое место выходит проблема разработки средств и способов радикального воздействия на сам процесс старения. Многие известные средства увеличивают среднюю продолжительность жизни животных и человека, при этом максимальная продолжительность жизни не увеличивается, откуда следует, что данные средства направлены на коррекцию патологических последствий старения, но не на фундаментальные процессы старения как такового. К сожалению, пока не существует общепризнанных научно-обоснованных подходов для профилактики старения и продления жизни человека с помощью фармакологических препаратов. При этом экспериментальные поиски новых геропротекторов активно проводятся по всему миру.

Ключевые слова: биомаркеры старения, антивозрастная терапия, факторы старения

Доля людей в возрасте 60 лет и старше составляет более 15 % населения мира, при этом число пожилых людей растет со скоростью 3 % в год. В настоящее время в Европе – самая высокая доля пожилых граждан: население в возрасте 60 лет и старше составляет 25 % от общей численности населения. К 2050 году этот показатель также достигнет 25 % или даже выше уже во всем мире (кроме Африки). В то же время ожидаемая продолжительность жизни человека постоянно растет – с 67 лет в 2000 году до 71 года в 2015 году [1]. Старение неизбежно для человечества и является серьезной проблемой, с которой сталкиваются все страны. Старение стало стратегическим вопросом, влияющим на долгосрочное развитие экономики. С развитием общества и постепенным улучшением системы общественного здравоохранения люди стали уделять все больше внимания проблемам старения и возрастным заболеваниям. Старение является самым сильным фактором риска заболеваний и дисфункции от нейродегенеративных болезней до онкологии. Эта связь, вероятно, возникает из-за накопления генетических ошибок и воздействия факторов окружающей среды [2].

Большинство видов в природе подчиняются закону увеличения смертности с возрастом [3]. Старение и долголетие являются одними из самых сложных тем в современных биологических и клинических исследованиях. Старение является

результатом многофакторного воздействия, включая генетические изменения, внешние факторы окружающей среды и образ жизни. В исследованиях процессов старения необходимо осознавать тонкий баланс между продлением жизни и канцерогенезом.

1. БИОЛОГИЧЕСКИЙ И ХРОНОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ

Хронологический возраст представляет собой фактический возраст человека, то есть время, которое он или она прожили на этой земле с момента рождения. Хронологический возраст не в полной мере отражает общее состояние здоровья человека и подверженность болезням и инвалидности, связанными с процессами старения. Биологический возраст представляет собой физиологический возраст человека. Некоторые ученые считают, что хронологический возраст является существенным фактором риска функциональных нарушений, а биологический возраст может быть более точным показателем для прогнозирования старения [4]. Кроме этого, биологический возраст является лучшим прогностическим фактором депрессивных симптомов позднего возраста, чем хронологический возраст [5]. Считается, что биологический возраст лучше отражает состояние здоровья человека и указывает на ожидаемую продолжительность его активной жизни [6].

2. БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ

С увеличением продолжительности жизни во всем мире возрастает риск заболеваний, сопровождающих процесс старения. Характеристика биомаркеров, связанных со старением, может открыть возможности выявления запуска данного процесса до появления фенотипических признаков, а также разработки антивозрастной стратегии [7]. За прошедшие годы многочисленные ученые внесли важный вклад в поиск биомаркеров старения. Понимание триггеров процессов старения и связи между ними и болезнями важно для поиска и проверки биомаркеров старения и создания системы, которая будет стимулировать базовую геронтологию и клинические исследования.

Однако приходится иметь дело со сложностью процессов старения, различными моделями старения и разнообразием причин старения. До сих пор не установлены точные биомаркеры старения, которые однозначно отражали бы состояние человека или предсказывали бы скорость возрастных изменений и ожидаемую продолжительность жизни.

Анализ процессов, причин и последствий старения долгое время считался одним из самых затратных видов биологических исследований, потому что использование млекопитающих в качестве объектов для изучения является трудоемким и дорогостоящим. Janssens G.E. et al. (2019) была разработана инновационная и стратифицированная по возрасту система клеточных культур на основе транскриптомики ткани человека для скрининга геропротекторов [8]. Ученые обнаружили, что монорден и танеспимицин, которые являются ингибиторами Hsp90, могут вызывать юношеское состояние транскрипции в клетках человека, продлевать продолжительность жизни и способствовать поддержанию здорового состояния у нематод *Caenorhabditis elegans*. Тем не менее, защитное действие этих двух соединений для человека еще предстоит изучить.

3. МОЛЕКУЛЯРНЫЙ УРОВЕНЬ: ТЕЛОМЕРЫ

Теломеры, терминальные нуклеопротеиновые комплексы хромосом у эукариот, играют важную роль в защите хромосомной ДНК, экспрессии генов и регуляции сигнальных путей, связанных со стрессом, путем контроля старения клеток и старения организма [9]. Длина теломер, отражающая тонкий баланс между укорочением и удлинением теломер, в основном контролируется с помощью

теломеразы и теломерной повторяющейся РНК (TERRA) [10]. Системный нокаут субъединицы теломеразы у мышей приводит к уменьшению длины теломер, ускорению дисфункции органов и сокращению продолжительности жизни [11]. Повторное введение теломеразы может обратить вспять процессы дегенерации ткани и ускоренного старения без повышенного риска канцерогенеза [12]. Существуют некоторые химические активаторы теломеразы, которые, как ожидается, будут применяться в клинической практике для исследования старения и лечения дегенеративных расстройств [7].

Истощение теломер может способствовать увеличению заболеваемости и смертности от болезней, связанных со старением [13]. Более короткие теломеры коррелируют с более высоким риском смертности от всех причин. Средняя длина теломер варьирует, кроме того, существуют половые различия, поскольку женщины имеют более длинные теломеры и ожидаемую продолжительность жизни по сравнению с мужчинами, возможно, из-за гормональных различий, например, уровня эстрогена, а также из-за влияния X-хромосомы [14]. Снижение иммунитета и увеличение интенсивности воспалительных процессов коррелируют с возрастом, укорочением теломер и снижением активности теломеразы [15]. Было доказано, что более короткая длина теломер связана с развитием диабета, вызванного окислительным стрессом, болезнью Альцгеймера, сердечно-сосудистых заболеваний и высоким уровнем фактора некроза опухоли [16-18]. Накопление активных форм кислорода (АФК) может быть фактором теломер-зависимого старения [19]. Стоит отметить, что окислительный стресс, вызванный митохондриями, играет здесь ключевую роль, поскольку деполяризация мембраны митохондрий, вызванная карбонилцианид-4(трифторметокси)фенилгидразоном, разобщителем окислительного фосфорилирования в митохондриях, может вызывать дисфункцию данных органелл, повышать выработку АФК и последующее истощение теломер и нестабильность генома [20]. Укрепляющие здоровье ежедневные занятия и привычки способствуют поддержанию длины теломер, например, низкое потребление алкоголя и отказ от курения, а также здоровое питание и режим физической активности [21].

Благодаря способности сохранять длину теломер, раковые клетки могут пролиферировать практически бесконечно [22]. Тем не менее, от-

ношение длины теломер к восприимчивости к раку до конца не изучено [23]. Саузерн-блоттинг, методы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), анализ длины одного теломера (STELA) и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) являются относительно новыми технологиями для измерения длины теломер. Количественная ПЦР и FISH часто применяются в клинических и эпидемиологических исследованиях [24].

Современные направления, касающиеся изучения теломер, затрагивают различные актуальные проблемы, в том числе вопрос о том, как повысить точность методов измерения длины теломер, активности теломеразы и теломерной повторяющейся РНК, а также о том, могут ли длина теломер и активность теломеразы быть прямыми маркерами старения. Кроме того, необходим дальнейший поиск конкретных фармацевтических илинутрицевтических подходов для поддержания длины теломер и активности теломеразы без увеличения риска канцерогенеза и других неблагоприятных эффектов для достижения системного здорового старения.

4. КЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ 4.1. «БЕЛКИ ДОЛГОЛЕТИЯ»

Sirtuins (сиртуины). Известны белки, которые необходимы для защиты клетки и организма от будущих повреждений. Нарушение функции этих белков повышает риск заболеваний, связанных со старением [25]. Например, установлена значительная корреляция между активностью белков семейства Sirtuin и скоростью репликативного старения [26]. Существует семь типов сиртуинов у млекопитающих, которые имеют различные паттерны экспрессии в тканях (и специфические особенности субстратов) [27]: SIRT1, SIRT6 и SIRT7 функционируют в ядре; SIRT3, SIRT4 и SIRT5 – в митохондриях; SIRT2 активен в ядре и цитоплазме. Сиртуины участвуют в различных биологических процессах индивидуально или совместно, включая восстановление повреждений ДНК, реакцию воспаления, регуляцию клеточного цикла и функции митохондрий, и таким образом влияют на стабильность генома, продолжительность жизни, метаболический гомеостаз, уменьшение воспаления и поддержание здоровья [28]. SIRT1 и SIRT6 являются двумя наиболее перспективными регуляторами долголетия. Ограничение калорийности пищи как практическая диета для защиты от изменений, связанных со старением, и для увеличения продолжительности жизни людей, мо-

жет повысить экспрессию и активность SIRT1 и SIRT6 [29]. Сверхэкспрессия SIRT1 может ослаблять многие возрастные расстройства, включая резистентность к глюкозе, нейродегенеративные заболевания и онкогенез, но без увеличения продолжительности жизни [30]. SIRT1 также может усиливать метилирование ДНК, что благоприятно для стабильности генома [28]. SIRT6 в основном функционирует посредством деацетилирования и рибозилирования АДФ [31]. Системный нокаут SIRT6 у мышей вызывает преждевременное старение и смерть в возрасте 4 недель [32]. Сверхэкспрессия SIRT6 увеличивает продолжительность жизни самцов мышей, но не влияет на самок [33]. Последние исследования доказали новый механизм действия SIRT6, включая «молчание» гетерохроматина, поддержание генома, эпигенетическую регуляцию гомеостаза и дифференцировки стволовых клеток, подавление опухоли и регуляцию метаболизма глюкозы и липидов, которые тесно связаны со старением и возрастными заболеваниями [31].

a-Klotho – мощный ген, подавляющий старение, кодирует мембраносвязанный и циркулирующий гормональный белок у млекопитающих [34]. У мышей с системным нокаутом по *Klotho* присутствует фенотип ускоренного старения, например, когнитивная дисфункция и саркопения [35]. После острого повреждения повышается экспрессия *a-Klotho* в молодых скелетных мышцах, что приводит к нарушению регенерации тканей. При этом не наблюдается существенных изменений в старых мышцах [36].

Сигнальный путь IGF-1/инсулин является одним из наиболее консервативных путей, участвующих в регуляции продолжительности жизни [37]. Выработка IGF-1 индуцируется гормоном роста, главным образом, в печени и частично в сердце, почках и хрящах. Концентрации сывороточного IGF-1 могут отражать секрецию и активность гормона роста. Сигнальный путь IGF-1 также участвует в борьбе с онкогенезом, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые являются распространенными заболеваниями, связанными со старением [38]. Было доказано, что ингибирование передачи сигналов IGF-1/инсулин может увеличить продолжительность жизни нематод *Caenorhabditis elegans* [39]. Некоторые эпидемиологические исследования показывают, что существует связь между долголетием, здоровым старением человека и мутацией рецепторов гормона роста и IGF-1 [40].

Мишень киназы рапамицина (*mTOR*) у млекопитающих представляет собой серин/треонин протеинкиназу, включая *mTORC1*, метаболический сенсор для питательных веществ, факторов роста, энергетического метаболизма и стрессовых стимулов, а также *mTORC2*, важный регулятор метаболизма глюкозы. *mTOR* можно рассматривать как центральный регуляторный элемент гомеостаза глюкозы, мышечной массы и функции, липидного гомеостаза, иммунной функции, функции мозга, рака и секреторного фенотипа, связанного со старением (SASP) [41]. Рапамицин, ингибитор *mTOR*, может увеличить продолжительность жизни мышей при кормлении в позднем возрасте, но с неблагоприятным эффектом повышенной толерантности к глюкозе из-за ингибирования *mTORC2* [42]. Эти данные указывают на то, что будущие работы должны быть сосредоточены на открытии конкретного ингибитора *mTORC1*.

4.2. SASP (АССОЦИИРОВАННЫЙ СО СТАРЕНИЕМ СЕКРЕТОРНЫЙ ФЕНОТИП)

Более 10 лет назад Корре J.-P. et al. (2008) впервые предложили термин SASP (Senescence-associated secretory phenotype) – ассоциированный со старением секреторный фенотип [43]. Это означает, что стареющая клетка может продуцировать и секретировать некоторые цитокины, чтобы положительно или отрицательно воздействовать на окружающие клетки и микроокружение. Секретируемые факторы включают иммуномодуляторы, воспалительные факторы (и другие интерлейкины и хемокины) и факторы роста [44]. Старение может происходить в ответ на повреждения и сигналы опасности, нарушение обмена веществ, активированные онкогены или онкогенные мутации [45]. Из-за различий в типах клеток и стимулах старения (включая их интенсивность и продолжительность) секреция, связанная с SASP, также варьирует. Некоторые исследователи обнаружили, что серьезное повреждение ДНК вызывает устойчивые ответные сигналы повреждения ДНК и инициирует SASP. На начальной стадии SASP применяется для усиления задержки роста клеток, связанной со старением, что полезно для очистки стареющих клеток. Однако с быстрым увеличением числа и замедлением клиренса стареющих клеток хроническое воспаление как признак старения и основной фактор возрастных дисфункций [46] и канцерогенез усугубляются [47].

Классический SASP: цитокины *IL-1a*, являясь важным участником SASP, могут регулировать про-

цессы продукции и секреции SASP, особенно *IL-6*, *IL-8*, факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и трансформирующего ростового фактора ρ (TGF- ρ) [48]. Он также является маркером старения эндотелиальных клеток и старения сосудов [49]. Сигнальный путь NF- κ B, называемый «основным регулятором SASP», играет важную роль в регуляции экспрессии *IL-6* и *IL-8* [50]. GATA4 (который разлагается в результате ρ 62-опосредованной аутофагии [47]), активация ρ 38 MAPK [51] и активация *mTOR* могут повысить активность NF- κ B [52], что приводит к мощному SASP. На многие другие факторы SASP влияет путь передачи сигнала Janus-киназы и активатора транскрипции (JAK/STAT), который не зависит от NF- κ B [53].

Статины, такие как симвастатин, могут ингибировать SASP, включая экспрессию *IL-6*, *IL-8* и MCP-1, и этот эффект замедляет пролиферацию раковых клеток [54]. Ингибиторы метформина, рапамицина и JAK1/2 действуют как ингибиторы SASP, которые также могут улучшать состояние старения и облегчать связанные с возрастом заболевания у млекопитающих [55]. Клиническое применение ингибиторов SASP требует дополнительных исследований и валидации из-за их потенциальных побочных эффектов [56].

Внеклеточные везикулы (EV) – это общее название множества мелких мембранных везикул, которые выделяются во внеклеточную среду большинством типов клеток. Внеклеточные везикулы, секретируемые более старыми клетками, заметно отличаются от таковых из более молодых клеток. В результате, внеклеточные везикулы могут рассматриваться как один из специальных участников SASP. Стареющие клетки выделяют больше внеклеточных везикул [57]. Клеточное старение также изменяет содержание внеклеточных везикул, включая увеличение уровней мРНК *IL-6* и *IL-12* [58]. Естественно, состав внеклеточных везикул, в частности, содержание микроРНК, также регулирует клеточное старение [59].

Gan W. et al. (2018) опубликовали результаты некоторых исследований, показывающих, что уровень 8-оксо-7,8-дигидрогуанозина (8-оксоGsn) в моче увеличивается с возрастом в образцах 1228 здоровых жителей Китая в возрасте 2-90 лет [60]. Поскольку анализ мочи и методы обнаружения 8-оксоGsn удобны и эффективны, 8-оксоGsn можно рассматривать как перспективный биомаркер старения, особенно в клинической практике.

Для обнаружения SASP широко используют профилирование мРНК, протеомику, массивы

антител и другие мультиплексные анализы. Однако из-за их высокой стоимости и низкой чувствительности, для лабораторных исследований рекомендуется высокочувствительный и настраиваемый иммуноферментный анализ сэндвич-ферментов (ELISA) [61].

5. ОРГАНИЗМЕННЫЙ УРОВЕНЬ

5.1. МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И СТАРЕНИЕ

Люди, которые становятся старше, испытывают ряд изменений, связанных с микробиотой кишечника. С развитием крупномасштабного бактериального секвенирования в исследованиях кишечной микрофлоры в последние годы произошёл прорыв [62]. Микробиота кишечника выполняет важные функции в процессах развития, созревания и старения, а также при заболеваниях. Микробиота кишечника может обеспечивать организм различными витаминами, жирными кислотами с короткой цепью, незаменимыми аминокислотами, пептидами и другими органическими соединениями, которые необходимы для биологических процессов. В то же время микроорганизмы прямо или косвенно участвуют в регуляции пищеварения, всасывания питательных веществ и обмена веществ, которые тесно связаны с воспалением и иммунитетом [63].

Снижение разнообразия микробиоты, усиление метаболизма триптофана и повышенная иммуноцентричность происходят в процессе старения, ускоряют его и усугубляют связанные со старением заболевания.

Долгосрочная стимуляция иммунной системы может вызвать снижение ее функционирования. Хроническое воспаление слабой степени, наряду со многими возрастными заболеваниями, метаболическим синдромом и нейродегенерацией, называют воспалением старения [64]. Нормальные бактерии могут действовать как антигены, чтобы стимулировать иммунный ответ организма. Иммунное старение обычно сопровождается усилением воспалительной реакции. Во время старения постоянный дисбаланс микробиоты кишечника приводит к воспалительным реакциям в его слизистой оболочке, в результате чего хроническое воспаление распространяется по всему организму [65].

Изменения в составе кишечной микрофлоры с возрастом являются значительными: разнообразие микробиоты у пожилых людей ниже, чем у молодых [66], с уменьшением относительной численности *Bifidobacteria* и увеличением чис-

ленности *Bacteroides* и *Enterobacteriaceae* [64]. Отношение *Firmicutes* к *Bacteroides* может быть критерием метаболического здоровья, со старением организма наблюдается снижение этого соотношения [67]. Виды *Bifidobacterium*, которые, как предполагается, функционируют в поддержании здоровья человека [68], являясь важным членом микрофлоры кишечника (особенно пробиотических видов), демонстрируют снижение относительной численности у пожилых людей по сравнению с более молодыми [66]. Композиционные изменения в *Bifidobacterium* происходят с возрастом. Например, наблюдается снижение численности *Bifidobacterium breve* у людей старше 50 лет и увеличение численности *Bifidobacterium dentium* у лиц старше 60 лет [68].

Триптофан, как метаболит кишечной микрофлоры, выполняет важную функцию в балансе между иммунной толерантностью кишечника и поддержанием кишечной микробиоты [69]. Улучшение метаболизма триптофана положительно коррелирует с возрастом, что согласуется с данными о том, что у пожилых людей уровень триптофана в сыворотке крови ниже [70]. Существует еще одно исследование, которое показывает, что у пациентов с сенильной деменцией также снижается уровень триптофана в сыворотке [71].

По-прежнему существует множество противоречий в отношении того, что кишечная микробиота является специфической и неоспоримой характеристикой для оценки состояния старения. Тем не менее, есть достаточные доказательства, показывающие важность кишечного гомеостаза для антивозрастных и микробиом-направленных вмешательств в медицине.

5.2. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПАТТЕРН И СТАРЕНИЕ

Пожилые люди имеют другой состав тела, потребление и расход энергии, физическую активность, способность регулировать энергетический баланс по сравнению с молодыми людьми [72].

Никотинамидадениндинуклеотид (НАД+), как основной клеточный фактор, участвующий в различных метаболических путях, функционирует как ко-субстрат и коэнзим в разных клеточных компартментах. При старении и жирной диете уровень НАД+ снижается. Одновременно снижение концентрации НАД+ может ускорить процессы старения. Однако ограничение калорий, голодание, уменьшение уровня потребления глюкозы и другие условия с более низкой энерге-

тической нагрузкой могут эффективно повышать концентрацию НАД⁺, что приводит к увеличению продолжительности жизни и улучшению состояния здоровья в пожилом возрасте. Было показано, что пищевые добавки, предшественники НАД⁺, никотинамидрибозид или никотинамидмоноуклеотид, могут способствовать поддержанию здоровья и увеличению продолжительности жизни у мышей. Предшественники НАД⁺ могут служить терапевтическими средствами при метаболических заболеваниях, таких как диабет II типа, ожирение печени, непереносимость глюкозы и нейродегенеративные нарушения [73]. Уменьшение количества и снижение функционирования взрослых стволовых клеток может вызывать повреждение и дисфункцию ткани, когда она сталкивается с внешними раздражителями, включая эффекты процессов старения. Сообщалось, что добавки никотинамидрибозиды вызывают омоложение мышечных стволовых клеток и кишечных стволовых клеток у старых мышей [74].

Некоторые ученые скептически относятся к возможностям НАД⁺ из-за недавних исследований: метаболизм НАД⁺ может стимулировать развитие воспаления и секрецию провоспалительных факторов (то есть SASP), что будет способствовать канцерогенезу [75]. Эти результаты служат предупреждением о том, что противозрастное действие и потенциальный риск опухолевых заболеваний должны быть сбалансированы, когда пероральный НАД⁺ рассматривается как нутрицевтик.

Ограничение калорий и кето-диета. Доказано, что процессы старения тесно связаны с метаболизмом. Пути предотвращения преждевременного старения при синдроме Кокейна, который имеет признаки, сходные с поздней стадией старения человека, описаны в работе [76]. Все эти исследования подтверждают мнение о том, что регуляция жирового обмена является лучшим выбором для сдерживания процессов старения. Следует отметить, что кето-диета демонстрирует перспективность терапии рака, если принять во внимание типы опухолей и генетические изменения. В доклинических исследованиях есть доказательства того, что у некоторых пациентов с глиобластомой, нейробластомой, раком поджелудочной железы или раком легкого наблюдается лучшее восстановление при назначении адьювантной терапии кето-диеты. Кето-диета обладает противоопухолевым эффектом у пациентов с раком желудка или печени [77].

6. АУТОФАГИЯ

В последнее время роль аутофагии в процессах старения привлекает внимание ученых. Аутофагия активируется в стрессовых условиях, таких как окислительный стресс, голодание или гипоксия, для обеспечения клеточного гомеостаза. В определенной степени активированная аутофагия, которая индуцируется сверхэкспрессией Atg5 и усилением лизосомального рецептора опосредованной шапероном аутофагии, может значительно ослаблять возрастное повреждение организма и функциональное снижение у старых мышей [78]. Примечательно, что у старых мышечных тканей наблюдается снижение аутофагической активности, что приводит к снижению функции миофибрила и мышечной силы, и этот эффект сохраняется как у мышей, так и у людей [79]. Однако требуется значительно больше информации, чтобы глубже пролить свет на эту тему.

Успехи в изучении биомаркеров старения открывают большие возможности для исследований в области поиска путей увеличения периода активной жизни.

7. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ АНТИВОЗРАСТНОЙ ТЕРАПИИ, ПУТИ И ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ

Достижения в области медицины, такие как вакцины и антибиотики, позволили добиться определенных успехов в борьбе с инфекционными заболеваниями, которые долгий период в истории человечества являлись основной причиной смерти. В настоящее время главными причинами ухода из жизни считаются хронические болезни, связанные с возрастом, и рак. Именно эти проблемы сейчас являются наиболее актуальными. Риск смерти возрастает в геометрической прогрессии примерно с 35 лет. Но это не только риск, связанный с возрастными заболеваниями, но и общая слабость, которая сопровождает старость. Это явление не распознается как болезнь, но по-прежнему является очень нежелательной частью старения, так как значительно сокращает период активного долголетия.

Можно ли повлиять на продолжительность жизни, более того, на продолжительность периода активного долголетия с помощью фармацевтических препаратов? Исследования в биогеронтологии предоставляют возможности для разработки новых биомедицинских технологий для поддер-

жания и улучшения здоровья, для предотвращения возникновения возрастных заболеваний, что является необходимой основой активного долголетия. Многие известные средства увеличивают среднюю продолжительность жизни (СПЖ) животных и человека. При этом максимальная продолжительность жизни (МПЖ) не увеличивается, откуда следует, что данные средства направлены на коррекцию патологических последствий старения, но не на фундаментальные процессы старения как такового.

Исследовать процесс старения на людях очень трудно. Человек стареет долго, это неудобно с методологической точки зрения. Нельзя забывать и об этических аспектах. Поэтому старение исследуют в основном на червях-нематодах, дрожжах, мухах, мышцах — на недолго живущих организмах. Исследования на модельных организмах — хороший подход, но далеко не все, что справедливо для моделей, будет также справедливо для человека [80]. В связи с этим, многообещающими в плане преодоления данных трудностей, являются работы по поиску биомаркеров старения, скорость изменения которых за сравнительно небольшой промежуток времени достаточно достоверно сможет отразить общую скорость процесса [81]. Использование биомаркеров позволит напрямую исследовать эффективность геропротекторов, не требуя наблюдения в течение всей жизни.

Кроме этого, фармацевтическим компаниям затруднительно разрабатывать методы лечения заболеваний, и тем более старения, так как модельные исследования не позволяют выявить его основные причины. Для моделирования возрастзависимых заболеваний, как правило, отбираются молодые животные. Патологические процессы создаются путем введения мутированных генов, или путем химического разрушения клеток или тканей. В результате у животных развиваются симптомы, похожие на заболевания человека на ранней стадии. Необходимо отметить, что в данной ситуации у экспериментальных животных болезни развиваются все же по другим причинам, чем у людей. Сам процесс старения является крупнейшим фактором риска для развития возрастзависимых патологий. Для устранения данных противоречий, вероятно, требуется проводить больше исследований на старых животных. Более того, большие трудности в данной области обусловлены тем, что под каждую белковую «мишень», связанную с механизмами старения, нужно разрабатывать свой препарат. Такие работы в

настоящее время ведутся, но когда дело доходит до клинических испытаний, многое не срабатывает. У человека около 30 тысяч генов и еще больше белков, потому что один ген может кодировать до десяти разных изоформ белка, которые к тому же подвергаются еще посттрансляционным модификациям. Поэтому при воздействии исследуемого препарата на белковую мишень велика вероятность побочных эффектов, особенно на фоне длительного приема или передозировки.

В настоящее время с учетом вероятности побочных эффектов исследуются различные способы, приемы и системы продления жизни. По эффективности на процесс старения эти способы и средства можно разделить на 2 группы: увеличивающие СПЖ и МПЖ и увеличивающие только СПЖ. Применяемые воздействия имеют различную природу: физические, химические и другие. Несмотря на то, что известно много химических веществ, оказывающих влияние на ПЖ, на данный момент не существует лекарств-геропротекторов, оказывающих доказанный эффект на человека. Можно говорить о потенциальных геропротекторах, многие из которых рациональнее получать из пищи, а не принимать в виде лекарств. Необходимо подчеркнуть, что соединения, которые будут далее обсуждаться, не должны быть приняты в качестве рекомендованных. Золотой стандарт, большие рандомизированные плацебо, контролируемые клинические испытания не были сделаны для данных соединений. Хотя в настоящее время некоторые из них доступны в качестве биодобавок.

Все вещества, оказывающие влияние на ПЖ, можно разделить по происхождению на природные и синтетические и по механизму действия на ряд групп, среди которых далее выделим основные.

Антиоксиданты. Согласно свободнорадикальной теории старения, антиоксиданты должны помочь уменьшить некоторые симптомы, связанные с клеточным старением. Данные, накопленные в результате изучения применения веществ с антиоксидантной активностью (витамины С, Е, А карнозина, каротиноидов, янтарной кислоты, гормона дигидроэпиандростерон (ДГЭА) и др.) в гериатрической практике, позволяют сделать вывод, что с их помощью не представляется возможным достигнуть существенного замедления процессов старения и увеличения МПЖ. Однако многие из них являются официальными препаратами и эффективны при различных заболеваниях,

необходимы для нормальной жизнедеятельности организма и укрепления здоровья. Поэтому применение антиоксидантов оправдано и для увеличения СПЖ человека, для продления периода активного долголетия. Например, есть доказательства того, что антиоксиданты, такие как витамин С и Е могут уменьшить угрозу болезни Альцгеймера, растворяя бета-амилоидные отложения [82]. Антиоксиданты в настоящее время применяются в медицине достаточно широко. Особый интерес представляют синтетические антиоксиданты, среди которых можно выделить митохондриально-адресованные (SkQ, mitoQ и др.). Исследования SkQ1 в настоящее время активно ведутся и уже получено большое число данных о его геропротекторных свойствах [83].

Регуляторы метаболизма. Данная группа включает в себя, прежде всего, гормоны, пептидные регуляторы и бигуаниды. Изучение влияния гормонов на ПЖ связано с важной ролью механизмов нейроэндокринной регуляции в процессе старения. Эндокринологи знают, что уже к 30 годам начинаются отклонения в уровне гормонов. При достижении 60 лет наблюдается резкое снижение содержания некоторых гормонов: эстрогена, тестостерона, гормонов щитовидной железы и гормона роста. Более того, проблема заключается не просто в снижении уровня гормонов, а в изменении их соотношения. Например, нарушение соотношения эстроген/тестостерон, которое встречается у обоих полов, ослабляет кости и иммунную систему, подвергая повышенному риску развития возрастзависимых заболеваний. Известно, что прием эстрогена и тестостерона, который является обычной медицинской процедурой, устраняет возникновение остеопороза и облегчает симптомы остеоартроза, увеличивая период активного долголетия. Однако, с другой стороны, имеются данные о том, что использование этих стероидов связано с повышенной вероятностью индукции онкологических процессов [82].

Что касается пептидных регуляторов, то в настоящее время активно исследуются эпифизарные пептиды, добываемые из соответствующих структур головного мозга крупного рогатого скота, и используемые для производства препарата эпиталамина (его синтетический аналог – эпиталон). Считают, что геропротекторный эффект данных препаратов связан с их способностью стимулировать защиту организма против окислительного стресса, в том числе за счет стимуляции выработки мелатонина, являющегося естествен-

ным антиоксидантом, повышать чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к гормонам, а также повышать активность теломеразы [84]. Эпиталамин и эпиталон производятся только для экспериментальных целей и не являются зарегистрированными лекарственными препаратами. Для обоснования использования пептидов эпифиза как геропротекторов у людей необходимо проведение полного цикла высококачественных доклинических и клинических исследований несколькими независимыми научными группами.

Из бигуанидов интересны свойства метформина – наиболее широко используемого во всем мире антидиабетического препарата, с точки зрения продления срока здоровой и полноценной жизни. В экспериментах на грызунах его введение увеличивало ПЖ на 6%. Несмотря на относительно слабый эффект, его испытания перешли в клиническую фазу, так как у данного препарата есть ключевое преимущество – он очень хорошо изучен в последние 30 лет и абсолютно безопасен для организма человека [85].

Регуляторы сигнальных путей. В данную группу входят вещества (рипамицин, активаторы белков семейства сиртуинов, например, ресвератрол), которые способны влиять на работу сигнальных путей, связанных с процессом старения. Показано, что антигрибковый антибиотик и иммунодепрессант рапамицин в модельных экспериментах подавляет различные возрастзависимые патологии и увеличивает ПЖ у модельных организмов. Установлено, что данный препарат в результате ингибирования ряда белков вызывает изменения, сходные с ограничением калорийности питания [86]. Ресвератрол – молекула растительного происхождения (молекула "красного вина"), содержится в относительно большом количестве в кожуре некоторых сортов винограда. Считается, что регулярное потребление красного вина в небольших количествах дает достаточно ресвератрола, чтобы компенсировать последствия "рискованной" диеты, содержащей большое количество насыщенных жиров, и таким образом снижает уровень сердечно-сосудистых заболеваний. Полагают, что ресвератрол и другие активаторы сиртуинов действуют как имитация ограничения калорийности [87].

Сенолитики (англ. *senolytics* от *senile* – дряхлый и *lytic* – лизирующий, разрушающий) — условное название класса лекарственных препаратов, отличительной особенностью которых является способность избирательно иницииро-

вать гибель постаревших клеток. С возрастом процесс очищения организма от старых клеток становится менее эффективным, что приводит к накоплению в тканях организма неделящихся состарившихся клеток. В результате мутаций некоторые из них снова становятся пролиферативно активными, что сопровождается опасностью их перерождения в злокачественные. Кроме этого, постаревшие клетки обретают старческий секреторный фенотип SASP (англ. *senescence associated secretory phenotype*) и выделяют во внеклеточную среду множество растворимых факторов, вызывающих воспаление и различные патологические изменения. Необходимо отметить, что данный процесс является существенным фактором риска для заболеваемости и смертности пожилых людей, так как большинство, если не все возрастные болезни, имеют воспалительный патогенез. В свою очередь, сенолитики способны активировать процесс селективного уничтожения постаревших клеток, что приводит к запуску процесса регенерации. При этом отмечается, что названные вещества не сильно повышают ПЖ, хотя являются страховкой от развития возрастзависимых заболеваний и канцерогенеза. В настоящее время исследование этой группы веществ перешло на стадию клинических испытаний [88].

Применение большинства гериатрических средств направлено на профилактику многих заболеваний, сопровождающих старение. Известно, что есть вещества, влияющие на такой механизм старения, как хроническое воспаление, – это глюкозамин, таурин, карнозин, мелатонин, магний цитрат. Некоторые витамины (K2, D3, B12) влияют на такие аспекты здорового долголетия, как состояние сосудов, иммунитет, остеопороз, когнитивные функции. Несколько веществ оказывают влияние на работу энергетических станций клетки – митохондрий, например, PQQ, NMN. Полифенолы, содержащиеся в ягодах, фруктах, чае, кофе, зелени и овощах, улучшают функционирование сосудов. Некоторые микроэлементы, например, цинк, литий также повышают уровень защиты организма, однако, большую опасность представляет их переизбыток. В настоящее время ведутся клинические исследования таких потенциальных геропротекторов, как берберин, содержащийся, например, в барбарисе, уролитин А – в гранате, спермидин – в проростках пшеницы, грибах, бобовых и других видах пищи [89].

В разработке находится множество стратегий против старения, которые включают такие процедуры, как увеличение аутофагии, удаление стареющих клеток, переливание плазмы из крови молодых организмов, прерывистое голодание, усиление нейрогенеза у взрослых, физические упражнения, прием антиоксидантов и терапия стволовыми клетками. Многочисленные доклинические исследования показывают, что данные подходы являются многообещающими для поддержания нормального здоровья в период старения, а также для отсрочки связанных с возрастом нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. Однако они требуют критической оценки в клинических испытаниях для определения их долгосрочной эффективности и возможных побочных действий. С другой стороны, такие процедуры, как прерывистое голодание, физические упражнения, акупунктура, восточные психотехники показали значительную перспективу улучшения функции при старении, поскольку они неинвазивны и имеют минимальные побочные эффекты [90]. Особый интерес представляют микробиота-ориентированные диетические и пробиотические вмешательства, которые благоприятно влияют на здоровье и продлевают активное долголетие благодаря усилению антиоксидантной активности, улучшению иммунного гомеостаза, подавлению хронического воспаления, регуляции процессов отложения жира и метаболизма в целом, а также профилактике инсулинорезистентности [91].

Некоторые ученые считают, что при огромных затратах излечение основных заболеваний пожилых людей прибавит примерно 10 лет жизни. Таким образом, человечество практически исчерпало возможности увеличения продолжительности жизни традиционными медицинскими средствами, и на первое место выходит проблема разработки средств и способов радикального воздействия на сам процесс старения. Многие известные средства увеличивают СПЖ животных и человека. При этом МПЖ не увеличивается, откуда следует, что данные средства направлены на коррекцию патологических последствий старения, но не на фундаментальные процессы старения как такового. К сожалению, пока не существует общепризнанных научно-обоснованных подходов для профилактики старения и продления жизни человека с помощью фармакологических препаратов. При этом экспериментальные поиски новых геропротекторов активно ведутся по всему миру, полученные результаты анализируются, создаются специальные базы данных [92, 93].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы происходит рост внимания к исследованиям здорового старения и скорости процессов старения. Различные ученые внесли свой вклад в изучение биомаркеров старения и новых мишеней для антивозрастной терапии и добились значительного прогресса в достижении этих целей. Биомаркеры и мишени, упомянутые в этом обзоре, были в центре горячих обсуждений в последнее время и получили широкое признание в области биологии старения и гериатрии. Заслуживает внимания тот факт, что эффекты биомаркеров старения человека различаются на клеточном и системном уровнях. Конечно, крупномасштабный скрининг на клеточном уровне значительно увеличил эффективность терапии и показатели успеха. Преимущества достижений в области компьютерных наук, включая метаанализ и искусственный интеллект, повысят скорость и эффективность исследований биомаркеров старения. Однако все еще актуальны дальнейшие исследования и экспериментальные верификации для создания системы оценки биомаркеров старения и ее применения в клинической практике. Кроме этого, настало время использовать накопленные знания для создания эффективных геропротекторов – «лекарств от старости». На сегодняшний день в области геронтологии остается много загадок, но одно ясно, что старение не является неизбежным [94]. Существует мнение, что создание препарата, кардинально замедляющего старение человека, превратилось сейчас из чисто теоретической проблемы в технологическую задачу. Предстоит огромная работа, направленная на поиск и проверку активных молекул для воздействия на десятки тысяч потенциальных белков-мишеней, на исключение вероятности побочных эффектов. Пока же лучшим средством, продлевающим активное долголетие, остаются соблюдение режима дня, правильное питание и периодический умеренный стресс. Ключевая роль принадлежит мониторингу состояния систем организма у людей в возрасте 30-35 лет для последующего поддержания активного долголетия.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-010-00263

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. United Nations DoEaS, Population Division (2017) World population prospects: the 2017 revision, key findings and advance tables. <https://>

esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf

2. Vijg J., Campisi J. // *Nature*. 2008. V. 454 (7208). P. 1065-1071.

3. Jones O.R., Scheuerlein A., Salguero-Gomez R., Camarda C.G., Schaible R., Casper B.B. // *Nature*. 2014. V. 505(7482). P.169-173.

4. Lowsky D.J., Olshansky S.J., Bhattacharya J., Goldman D.P. // *J Gerontol A*. // *Biol Sci Med Sci*. 2014. V. 69(6). P. 640-649.

5. Patrick J.B., Melanie M.W., Chen C., Morgan E.L., Kristine Y., Steven P.R., Bret R.R. // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018. V. 73(10). P. 1370-1376.

6. Borkan G.A., Norris A.H. // *Hum Biol*. 1980. V. 52(4). P.787-802.

7. Bernardes de Jesus B., Blasco M.A. // *Curr Opin Cell Biol*. 2012. V. 24(6). P. 739-743.

8. Janssens G.E., Lin X.-X., Millan-Arino L., Kavsek A., Sen I., Seinstra R.I. // *Cell Rep*. 2019. V. 27(2). P. 467-480.

9. Blackburn E.H. // *FEBS Lett*. 2005. V. 579(4). P. 859-862.

10. Honig L.S., Kang M.S., Cheng R., Eckfeldt J.H., Thyagarajan B., Leindecker-Foster C. // *Neurobiol Aging*. 2015. V. 36(10). P. 2785-2790.

11. Strong M.A., Vidal-Cardenas S.L., Karim B., Yu H., Guo N., Greider C.W. // *Mol Cell Biol*. 2011. V. 31(12). P. 2369-2379.

12. Jaskelioff M., Muller F.L., Paik J.-H., Thomas E., Jiang S., Adams A.C. // *Nature*. 2011. V. 469(7328). P. 102-106.

13. Wang Q., Zhan Y., Pedersen N.L., Fang F., Hagg S. // *Ageing Res Rev*. 2018. V. 48. P. 11-20.

14. Austad S.N. // *Gend Med*. 2006. V. 3(2). P. 79-92.

15. Fulop T., Larbi A., Dupuis G., Le Page A., Frost E.H., Cohen A.A. // *Front Immunol*. 2017 V. 8. P. 1960. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960>

16. D'Mello M.J., Ross S.A., Briel M., Anand S.S., Gerstein H., Pare G. // *Circ Cardiovasc Genet*. 2015. V. 8(1). P. 82-90.

17. Panossian L.A., Porter V.R., Valenzuela H.F., Zhu X., Reback E., Masterman D. // *Neurobiol Aging*. 2003. V. 24(1). P. 77-84.

18. Dai D.-F., Chiao Y.A., Marcinek D.J., Szeto H.H., Rabinovitch P.S. // *Longev Healthspan*. 2014. V. 3 P. 6. <https://doi.org/10.1186/2046-2395-3-6>

19. Serra V., von Zglinicki T., Lorenz M., Saretzki G. // *J Biol Chem*. 2003. V. 278(9). P. 6824-6830.

20. Liu L., Trimarchi J.R., Smith P.J.S., Keefe D.L. // *Aging Cell*. 2002. V. 1(1). P. 40-46.

21. Latifovic L., Peacock S.D., Massey T.E., King W.D. // *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2016. V. 25(2). P. 374-380.
22. Shay J.W. // *Cancer Disgov.* 2016. V. 6(6). P.584-593.
23. Savage S.A., Gadalla S.M., Chanock S.J. // *J Natl Cancer Inst.* 2013. V. 105(7). P. 448-449.
24. Mensa E., Latini S., Ramini D., Storci G., Bonafe M., Olivieri F. // *Ageing Res Rev.* 2019. V. 50. P. 27-42.
25. Ames B.N. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018. V. 115(43). P. 10836-10844.
26. Guarente L. // *Genes Dev.* 2000. V. 14(9). P. 1021-1026.
27. Fang Y., Tang S., Li X. // *Trends Endocrinol Metab.* 2019. V. 30(3). P. 177-188.
28. Watroba M., Dudek I., Skoda M., Stangret A., Rzedkiewicz P., Szukiewicz D. // *Ageing Res Rev.* 2017. V. 40. P. 11-19.
29. Kanfi Y., Shalman R., Peshti V., Pilosof S.N., Gozlan Y.M., Pearson K.J. // *FEBS Lett.* 2008. V. 582(5). P. 543-548.
30. Alcendor R.R., Gao S., Zhai P., Zablocki D., Holle E., Yu X. // *Circ Res* 2007. V. 100(10). P. 1512-1521.
31. Tasselli L., Zheng W., Chua K.F. *Trends Endocrinol Metab.* 2017. V. 28(3). P. 168-185.
32. Mostoslavsky R., Chua K.F., Lombard D.B., Pang W.W., Fischer M.R., Gellon L. // *Cell.* 2006. V. 124(2). P. 315-329.
33. Kanfi Y., Naiman S., Amir G., Peshti V., Zinman G., Nahum L. // *Nature.* 2012. V. 483(7388). P. 218-221.
34. Xiao N.-M., Zhang Y.-M., Zheng Q., Gu J. // *Chin Med J.* 2004. V. 117(5). P. 742-747.
35. Laszczyk A.M., Fox-Quick S., Vo H.T., Nettles D., Pugh P.C., Overstreet-Wadiche L., King G.D. // *Neurobiol Aging.* 2017. V. 59. P. 41-54.
36. Sahu A., Mamiya H., Shinde S.N., Cheikhi A., Winter L.L., Vo N.V. // *Nat Commun.* 2018. V. 9(1). P. 4859.
37. Kenyon C. // *Cell.* 2005. V. 120(4). P. 449-460.
38. Lee W.-S., Kim J. // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018. V. 1864(5 Pt B). P. 1931-1938.
39. Tullet J.M., Hertweck M., An J.H., Baker J., Hwang J.Y., Liu S. // *Cell.* 2008. V. 132(6). P. 1025-1038.
40. Ben-Avraham D., Govindaraju D.R., Budagov T., Fradin D., Durda P., Liu B. // *Sci Adv.* 2017. V. 3(6). e1602025. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1602025>
41. Kennedy B.K., Lamming D.W. // *Cell Metab.* 2016. V. 23(6). P. 990-1003.
42. Arriola Apelo S.I., Neuman J.C., Baar E.L., Syed F.A., Cummings N.E., Brar H.K., Pumper C.P., Kimple M.E., Lamming D.W. // *Aging Cell.* 2016. V. 15. P. 28-38.
43. Coppe J.-P., Patil C.K., Rodier F., Sun Y., Munoz D.P., Goldstein J. // *PLoS Biol.* 2008. V. 6(12). P. 2853-2868. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060301>
44. Campisi J. // *Curr Opin Genet Dev.* 2011. V. 21(1). P. 107-112.
45. Schafer M.J., White T.A., Iijima K., Haak A.J., Ligresti G., Atkinson E.J. // *Nat Commun.* 2017. V. 8 P. 14532. <https://doi.org/10.1038/ncomms14532>
46. Rodier F., Coppe J.-P., Patil C.K., Hoeijmakers W.A., Munoz D.P., Raza S.R. // *Nat Cell Biol.* 2009. V. 11(8). P. 973-979.
47. Kang C., Xu Q., Martin T.D., Li M.Z., Demaria M., Aron L. // *Science.* 2015. V. 349(6255). [aaa5612. https://doi.org/10.1126/science.aaa5612](https://doi.org/10.1126/science.aaa5612)
48. Acosta J.C., Banito A., Wuestefeld T., Georgilis A., Janich P., Morton J.P. // *Nat Cell Biol.* 2013. V. 15(8). P. 978-990.
49. Mariotti M., Castiglioni S., Bernardini D., Maier J.A. *Immun Ageing* 2006. V. 3. P. 4. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-3-4>
50. Orjalo A.V., Bhaumik D., Gengler B.K., Scott G.K., Campisi J. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009. V. 106(40). P. 17031-17036.
51. Freund A., Patil C.K., Campisi J. // *EMBO J.* 2011. V. 30(8). P. 1536-1548.
52. Laberge R.-M., Sun Y., Orjalo A.V., Patil C.K., Freund A., Zhou L. // *Nat Cell Biol.* 2015. V. 17(8). P. 1049-1061.
53. Meyer S.C., Levine R.L. // *Clin Cancer Res.* 2014. V.20(8). P. 2051-2059.
54. Liu S., Uppal H., Demaria M., Desprez P.-Y., Campisi J., Kapahi P. // *Sci Rep.* 2015. V. 5. P. 17895. <https://doi.org/10.1038/srep17895>
55. Kirkland J.L., Tchkonja T. // *EbioMedicine.* 2017. V. 21. P. 21-28.
56. Lamming D.W., Ye L., Katajisto P., Goncalves M.D., Saitoh M., Stevens D.M. // *Science.* 2012. V. 335(6076). P. 1638-1643.
57. Takasugi M., Okada R., Takahashi A., Chen D.V., Watanabe S., Hara E. // *Nat Commun.* 2017. V. 8. P.15729. <https://doi.org/10.1038/ncomms15728>
58. Mitsuhashi M., Taub D.D., Kapogiannis D., Eitan E., Zukley L., Mattson M.P. // *FASEB J.* 2013. V. 27(12). P. 5141-5150.
59. van Balkom B.W., De Jong O.G., Smits

- M., Brummelman J., den Ouden K., de Bree P.M. // *Blood*. 2013. V. 121(19). P. 3997-4006.
60. Gan W., Liu X.L., Yu T., Zou Y.G., Li T.T., Wang S. // *Front Aging Neurosci*. 2018. V. 10. P. 34. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00034>
61. Rodier F. // *Methods Mol Biol*. 2013. V. 965. P. 165-173.
62. Thomas V., Clark J., Dore J. // *Future Microbiol*. 2015. V. 10(9). P. 1485-1504.
63. Rodriguez-Castano G.P., Caro-Quintero A., Reyes A., Lizcano F. // *Front Genet*. 2017. V. 7. P. 224. <https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00224>
64. Vaiserman A.M., Koliada A.K., Marotta F. // *Ageing Res Rev*. 2017. V. 35. P. 36-45.
65. Guigoz Y., Dore J., Schiffrin E.J. // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008. V. 11(1). P. 13-20.
66. Hopkins M., Sharp R., Macfarlane G. // *Dig Liver Dis*. 2002. V. 34. Suppl. 2. P. S12-S18.
67. Rondanelli M., Giacosa A., Faliva M.A., Perna S., Allieri F., Castellazzi A.M. // *World J Clin Cases*. 2015. V. 3(2). P. 156-162.
68. Kato K., Odamaki T., Mitsuyama E., Sugahara H., Osawa R. // *Cur Microbiol*. 2017. V. 74(8). P. 987-995.
69. Gao J., Xu K., Liu H., Liu G., Bai M., Peng C. // *Front Cell Infect Microbiol*. 2018. V. 8. P. 13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00013>
70. Collino S., Montoliu I., Martin F.-P., Scherer M., Mari D., Salvioli S. // *PLoS One*. 2013. V. 8(3). e56564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056564>
71. Mace J., Porter R., Dalrymple-Alford J., Wesnes K., Anderson T. // *J Psychopharmacol*. 2010. V. 24(10). P. 1465-1472.
72. Roberts S.B., Rosenberg I. // *Physiol Rev*. 2006. V. 86(2). P. 651-667.
73. Verdin E. // *Science*. 2015. V. 350(6265). P. 1208-1213.
74. Igarashi M., Miura M., Williams E., Jaksch F., Kadowaki T., Yamauchi T. // *Aging Cell*. 2019. V. 18. e12935. <https://doi.org/10.1111/acel.12935>
75. Nacarelli T., Lau L., Fukumoto T., Zundell J., Fatkhutdinov N., Wu S. // *Nat Cell Biol*. 2019. V. 21(3). P. 397-407.
76. Scheibye-Knudsen M., Mitchell S.J., Fang E.F., Iyama T., Ward T., Wang J. // *Cell Metab*. 2014. V. 20(5). P. 840-855.
77. Weber D.D., Aminazdeh-Gohari S., Kofler B. // *Aging (Albany NY)*. 2018. V. 10(2). P. 164-165.
78. Pyo J.-O., Yoo S.-M., Ahn H.-H., Nah J., Hong S.-H., Kam T.-I. // *Nat Commun*. 2013. V. 4. P. 2300. <https://doi.org/10.1038/ncomms3300>
79. Jiao J., Demontis F. // *Curr Opin Pharmacol*. 2017. V. 34. P. 1-6.
80. de Magalhães J.P., Stevens M., Thornton D. // *Trends Biotechnol*. 2017. V. 35(11). P. 1062-1073. doi:10.1016/j.tibtech.2017.07.004
81. Sprott R.L. // *Experimental gerontology*. 2010. V. 45. N. 1. P. 2-4.
82. Joseph Panno. *AGING: Theories and Potential Therapies*. – 2005. – 157 p.
83. Anisimov V.N., Egorov M.V., Krasilshchikova M.S., Lyamzaev K.G., Manskikh V.N., Moshkin M.P., Novikov E.A., Popovich I.G., Rogovin K.A., Shabalina I.G., Shekarova O.N., Skulachev M.V., Titova T.V., Vygodin V.A., Vyssokikh M.Y., Yurova M.N., Zabezhinsky M.A., Skulachev V.P. // *AGING-US*. 2011. V. 3, №11. P.1110-1119.
84. Khavinson V.Kh. // *Neuro Endocrinol Lett*. 2002. V. 23 Suppl 3. P. 11-144. <https://doi.org/10.1023/A:1024194320059>
85. Podhorecka M., Ibanez B., Dmoszyńska A. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017. V. 71. P. 170-175. doi:10.5604/01.3001.0010.3801
86. Neff F., Flores-Dominguez D., Ryan D.P. // *J Clin Invest*. 2013. T. 123. № 8. C. 3272-3291. 87. Hubbard B.P., Gomes A.P., Dai H., Li J., Case A.W., Considine T., Riera T.V., Lee J. E., Yen E. Sook, Lamming D.W., Schuman E.R., Stevens L.A., Ling A.J.Y., Armour S.M., Michan S., Zhao H., Jiang Y., Sweitzer S.M., Blum C.A., Disch J.S., Ng Pui Yee, Howitz K.T., Rolo A.P., Hamuro Y., Moss Joel, Perni R.B., Ellis J.L., Vlasuk G.P., Sinclair D.A., Pentelute Bradley L. // *Science*. 2013. V. 339. № 6124. P.1216-1219. DOI: 10.1126/science.1231097
88. Alic N., Partridge L. // *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2015. Vol. 26. № 4. P. 163-164. doi:10.1016/j.tem.2015.02.005
89. Moskalev A., Anisimov V., Aliper A., Artemov A., Asadullah K., Belsky D., Baranova A., de Grey A., Dixit V.D., Debonneuil E., Dobrovolskaya E. // *AGING-US*. 2017. V. 9. №1. P. 7-25.
90. Shetty A.K., Kodali M., Upadhyay R., Madhu L.N. // *Aging Dis*. 2018. V. 9(6). P. 1165-1184. doi:10.14336/AD.2018.1026
91. Vaiserman A.M., Koliada A.K., Marotta F. // *Ageing Res Rev*. 2017. V. 35. P. 36-45. doi:10.1016/j.arr.2017.01.001
92. Geroprotectors. <https://geroprotectors.org/>
93. Human Ageing Genomic Resources. <http://genomics.senescence.info/drugs/index.php>
94. Jones O.R., Vaupel J.W. // *Biogerontology*. 2017. V. 18(6). P. 965-971.

Холявка М. Г., Рахманова Т. И.

Воронежский государственный университет
Холявка М. Г., д.б.н., доцент кафедры биофизики и биотехнологии,
E-mail: holyavka@rambler.ru

Voronezh State University
Holyavka M. G., PhD., DSci., Associate Professor,
department of Biophysics and Biotechnology
E-mail: holyavka@rambler.ru

Рахманова Т. И., к.б.н., доцент кафедры медицинской биохимии и микробиологии,
E-mail: rtyana@mail.ru

Rakhmanova T. I., PhD., Associate Professor,
department of Medical Biochemistry and
Microbiology
E-mail: rtyana@mail.ru

AGING BIOMARKERS AND NEW TARGETS FOR ANTI-AGING THERAPY

M. G. Holyavka, T. I. Rakhmanova

Voronezh State University

Abstract. Aging is inevitable for humanity and is a serious problem, as it affects the long-term development of the economy. With increasing life expectancy, the risk of diseases associated with aging is rising worldwide. Characterization of biomarkers that correlate with this process may open the way to the discovery of a new anti-aging strategy. Understanding the triggers of the aging process and the relationship between aging and disease is important for finding and testing biomarkers of aging and creating a system that will stimulate basic gerontology and clinical research.

This review summarizes the biomarkers of aging at the molecular, cellular, and body levels. Particular attention is paid to the relationship between various aging factors. A broad definition of aging biomarkers is given, including telomere length, protein expression levels and their functions, activation or inhibition of key signaling pathways, intestinal microbiota and metabolic patterns.

It is clearly that current research directions regarding telomeres raise various topical issues, in particular, how to improve the accuracy of methods for measuring telomere length, telomerase activity, and telomeric repeat RNA, as well as whether telomere length and telomerase activity can be straight markers of aging. A further search is needed for specific pharmaceutical or nutraceutical approaches to maintain telomere length and telomerase activity without increasing the risk of carcinogenesis and other adverse effects to achieve systemic healthy aging.

Among the promising biomarkers of aging at the cellular level, the so-called “longevity proteins”, some signaling pathways, and the secretory phenotype (SASP) associated with aging can be distinguished.

At the body level, scientists associate the composition of the intestinal microbiota with the aging process. A decrease in the diversity of microbiota, an increase in the metabolism of tryptophan and increased immunocentricity occur during the aging of the body, accelerate it and aggravate the diseases associated with it. There are many contradictions regarding the fact that the intestinal microbiota is a specific and undeniable characteristic for assessing the state of aging. However, there is sufficient evidence demonstrating the importance of intestinal homeostasis for anti-aging and microbiome-directed therapy in anti-aging medicine.

Old-aged people have a different body composition, energy consumption and expenditure, physical activity, the ability to regulate energy balance compared to young people. In this regard, gerontologists are actively studying oral NAD⁺ as a nutraceutical. In addition, it is proved that the regulation of fat metabolism is the best choice to restrain the aging process, and the keto diet shows promise in the treatment of cancer.

Recently, the role of autophagy in aging has been attracting the attention of scientists. Autophagy is activated under stressful conditions, such as oxidative stress, starvation, or hypoxia, to provide cellular homeostasis.

A combination of different levels of biomarkers can more accurately characterize aging processes and improve screening for targeted drugs. Machine learning and artificial intelligence will greatly contribute to the effectiveness of research in the field of anti-aging therapy.

At the moment, there are no geroprotective drugs that have a proven effect on humans. We can talk about potential geroprotectors, many of which are more rational to get from food, and not to take as medications. All substances that affect life expectancy can be divided according to the mechanism of action into a

number of groups, the main of which are antioxidants, metabolic regulators, signaling pathway regulators, and senolytics.

The use of most geriatric drugs is aimed at the prevention of many diseases that accompany aging: chronic inflammation, poor state of blood vessels, poor immunity, osteoporosis, and a decrease in cognitive functions. Many anti-aging strategies are under development that include procedures such as increasing autophagy, removing aging cells, transfusion of plasma from young blood, intermittent fasting, enhancing adult neurogenesis, exercise, and stem cell therapy. Numerous preclinical studies show that these approaches are promising for maintaining normal health during aging, as well as for delaying age-related neurodegenerative diseases. However, they require critical evaluation in clinical trials to determine their long-term effectiveness and possible side effects.

Humanity has practically exhausted the possibilities of increasing life expectancy by traditional medical means, and the problem of developing means and methods of radical influence on the aging process itself comes to the fore. Many known agents increase the average life span of animals and humans, while the maximum life span does not increase, which means that these funds are aimed at correcting the pathological effects of aging, but not at the fundamental aging processes as such. Unfortunately, there are no universally accepted scientifically based approaches for the prevention of aging and prolonging human life with the help of pharmacological drugs. At the same time, experimental searches for new geroprotectors are actively carried out around the world.

Keywords: aging biomarkers, anti-aging therapy, aging factors