

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ В КРОВИ

Хаммад Е.В.¹, Медзиновский Ю.Ф.^{2,3}, Плотникова А.А.^{2,3}

¹ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, e-mail: info@med-rf.ru;

²АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, e-mail: ibg@gerontology.ru;

³ООО «GLMed», Москва, e-mail: info@glmed.ch

В статье изложены данные о современных молекулярных биомаркерах старения, определяемых в крови. Определена роль инфламеджинга (inflammaging) в процессах старения. В рамках данной статьи рассмотрен вопрос молекулярных агентов воспаления как не только биомаркеров старения, но и предикторов стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, неблагоприятных исходов заболеваний, таких как развитие осложнений и смертности, риска развития когнитивных расстройств и снижения устойчивости к заболеваниям. Дан краткий обзор следующих биомаркеров старения: воспалительный статус (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, С-реактивный белок), метаболизм глюкозы, адипокины, гормоны щитовидной железы, метаболиты витамина D и другие. Определена роль современных молекулярных биомаркеров, таких как активные формы кислорода, длина теломера, как предикторов развития преждевременного старения и риска развития возраст-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: молекулярные биомаркеры старения, интерлейкины, цитокиновый статус, молекулярное взаимодействие.

MODERN VIEW ON MOLECULAR BIOMARKERS OF AGING IDENTIFIED IN THE BLOOD

Hammad E.V.¹, Medzinovski J.F.^{2,3}, Plotnikova A.A.^{2,3}

¹Federal Government Autonomic Organization "Medical rehabilitation center" of Russian Federation, Moscow, e-mail: info@med-rf.ru;

²Autonomous non-profit scientific organization of higher education research centre "Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and gerontology", Saint-Petersburg, e-mail: info@gerontology.ru;

³Clinic "GLMed", Moscow, e-mail: info@glmed.ch

The article presents data on the current the molecular biomarkers of aging identified in the blood. The role of inflammaging in the aging process. In this article is considered question of the molecular agents of inflammation as not only biomarkers of aging and predictors of risk stratification cardiovascular disease, adverse outcomes of diseases such as complications and mortality, risk of developing cognitive disorders and reduced resistance to disease. We describe a brief overview of the following biomarkers of aging: inflammatory status (interleukin-6, tumor necrosis factor, C-reactive protein), glucose metabolism, adipokines, thyroid hormones, vitamin D metabolites, others. We defined the role of modern molecular biomarkers such as reactive oxygen species, telomere length as predictors of premature aging and risk of developing age-associated diseases.

Keywords: molecular biomarkers of aging, interleukins, cytokine status, molecular interaction.

Актуальность проблемы. Процесс старения – это главный фактор риска развития большинства хронических заболеваний и функциональных нарушений. У группы людей одинакового возраста наблюдаются разные показатели риска развития заболеваний и функциональных нарушений. Данное наблюдение подтверждает необходимость поиска надёжных биомаркеров, которые в будущем позволят с точностью охарактеризовать сложный механизм старения [1, 3]. Поиск биомаркеров осложняется биологической особенностью каждого отдельного организма, индивидуальным образом жизни, а также приёмом различных лекарственных препаратов. Имеются данные о потенциальных

биомаркерах старения, а также их роль в физиологических процессах (физическая активность, пищеварение, функция эндокринной и иммунной системы и другие), которые нарушаются в ходе старения организма. Особое внимание уделяется молекулярным биомаркерам: микро-РНК, билирубин, конечные продукты гликации и другим. Не менее важно научиться определять оптимальное состояние здоровья для того или иного возраста пациентов. Возможность разделять нормальное биологическое старение от состояния, при котором здоровье наиболее подвержено риску, принципиально важно для обеспечения сохранности здоровья населения. Тем не менее, существует ещё очень мало экспериментальных данных, которые бы освещали эту тематику. На сегодняшний день нет «золотого стандарта» для измерения здорового процесса старения и единственного биомаркера, который обладал бы высокой чувствительностью и специфичностью [1, 2, 3].

Цель исследования. Изучить современный взгляд на молекулярные биомаркеры старения, определяемые в крови, определить их роль как предикторов развития преждевременного старения и возраст-ассоциированных заболеваний.

Материал и методы

Изучены литературные данные по поисковым словам – биомаркеры, молекулярные биомаркеры старения, биомаркеры старения, интерлейкины, старость, цитокиновый статус, молекулярное взаимодействие за 2012–2017 годы в компьютерных базах данных, PubMed, Medical-Science, Elibrary, Ceeol, JSTOR, Web of Science, Scopus.

Результаты и обсуждение

Современные биомаркеры, определяемые в крови. Понятие об инфламэйджинге (inflammaging)

Большинство биомаркеров в образцах крови позволяют судить о функции сердечно-сосудистой системы, метаболизме глюкозы, воспалении, состоянии пищеварительного тракта, эндокринологических и гематологических аспектах. Также существует много не до конца изученных биомаркеров воспаления и гемостаза, по которым оценивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в процессе старения [3, 14]. Систематические обзоры и мета-анализы доказывают, что липидный профиль (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП и концентрация триглицеридов) является надёжным предиктором смертности и снижения устойчивости к заболеваниям сердечно-сосудистой системы [4, 8, 9].

Среди наиболее изученных иммунологических аспектов старения стоит отметить увеличение в количестве пептидных биомаркеров воспаления (интерлейкин-6, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа и С-реактивный белок). Перечисленные маркеры имеют общее собирательное название – инфламэйджинг (inflammaging). Высокие концентрации интерлейкина-6, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли альфа ассоциируются со

снижением показателей данных кистевой динамометрии и замедлением обычной скорости ходьбы у пожилых людей. Такая связь характеризует зависимость между иммунной системой и функциональным статусом в пожилом возрасте. Интерлейкин-6, интерлейкин-1 и С-реактивный белок являются надёжными предикторами смертности в процессе старения организма [7, 14, 17].

Измерения воспалительных маркеров проводилось также у долгожителей, у которых наблюдалось снижение признаков инфламэйджинга. Хотя воспалительные пептиды долгожителей отсутствуют или их количество значительно снижено по сравнению с молодыми людьми, отмечается существенное увеличение в уровне противовоспалительных цитокинов, например, интерлейкина-10. Нам ещё предстоит разобраться в сложном механизме взаимодействия между цитокинами, иммунной системой и соответствующими органами-мишенями. Очевидно, что эти воспалительные маркеры обладают множеством нестандартных функций, включая влияние на метаболические процессы. Представления о новых функциях данных маркеров выходят за рамки нашего классического представления об их исключительной роли в воспалительных реакциях [14, 17].

Старение ассоциируется с нарушениями метаболической и гормональной функции организма. К данным нарушениям относятся изменения в экспрессии клеточных рецепторов инсулина и транспортёров глюкозы в тканях-мишенях. В этих тканях наблюдаются соответствующие изменения в метаболизме углеводов, включая снижение окисления глюкозы. Данные нарушения ведут к снижению толерантности к глюкозе и, как следствие, к высоким показателям уровня глюкозы в крови при тестировании. Существует несколько методов измерения толерантности к глюкозе, которые также используются для диагностики сахарного диабета: определение уровня глюкозы в крови натощак и после еды, показатели гликированного гемоглобина, который предложен в качестве возможного индикатора метаболизма глюкоза. Недавно было доказано, что такие маркеры, как гематокрит, уровень гемоглобина и количество эритроцитов коррелируют с высокими шансами неблагоприятного прогноза по состоянию здоровья, в частности, с развитием когнитивных нарушений, потери трудоспособности и смертности [1, 3, 11, 12].

Процесс старения также ассоциирован с повышенным уровнем секретируемых воспалительных цитокинов. Многие данные говорят в пользу гиперчувствительности макрофагов пожилого организма и повышенной реакции на сигнал о воспалении. Например, когда макрофаги костномозгового происхождения сталкиваются с интерфероном гамма (IFN γ) или липополисахаридами (LPS), они усиливают экспрессию аргиназы и секретируют провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1 бета и так далее. Более того, макрофаги в пожилом организме отличаются повышенным содержанием

рецепторов липополисахаридов на своей поверхности. Это свойство макрофагов приводит к более мощной и быстрой воспалительной реакции в пожилом организме. В ходе многочисленных исследований было обнаружено, что макрофаги престарелых людей обладают повышенной продукцией оксида азота в состоянии покоя, а также повышенной бактерицидной способностью к сальмонеллам. Основываясь на полученных данных, было предложено, что макрофаги у пожилых людей остаются в неактивированном состоянии, что повышает их ответ на воздействие провоспалительных сигналов. При повышении образования активных форм кислорода макрофаги у пожилых людей становятся чувствительны к оксидативному стрессу. Наряду с повышенным ответом на провоспалительные сигналы у макрофагов в пожилом возрасте наблюдается нарушенная функция со сниженной фагоцитной активностью и сниженной аутофагией [3, 14, 17].

В последнее время феномен «inflammaging» вызывает много споров, так как некоторые исследования доказывают сниженную активность макрофагов в ответ на воспалительные сигналы. Они демонстрируют, что макрофаги пожилого организма обладают меньшей чувствительностью к интерферону гамма ($IFN\gamma$) или липополисахаридам (LPS), сниженной противоопухолевой активностью и низкой способностью секретировать фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1 бета, интерлейкин-6 и интерферон гамма. Несмотря на то, что механизмы этих изменений ещё до конца не изучены, было доказано, что снижение чувствительности к интерферону гамма с возрастом частично связано с недостатком фосфорилирования тирозина митоген-активированной протеинкиназы. Аналогично наблюдается повышенная экспрессия у пожилых мышей молекулы микро-РНК, которая оказывает негативную регуляцию интерлейкина-1 бета и интерлейкина-6 при помощи липополисахаридов и ядерного фактора «каппа-би». Различные наблюдения показывают, что макрофаги у людей пожилого возраста функционируют при различных условиях и играют одну из ключевых ролей в механизме старения [1, 3, 14, 17].

Хорошо изучены изменения в эндокринной системе, происходящие с возрастом. В частности, снижение половых гормонов – эстрогенов и прогестеронов, возникающее из-за менопаузы и андропаузы и снижения продукции гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (соматопауза). Недавно открытые адипокины, как адипонектин, грелин, лептин и висфатин являются ключевыми регуляторами воспаления, а также центральных функций, как регуляция аппетита. Изменения в уровне сывороточного адипокина связывают с повышенными рисками ожирения и метаболического синдрома. Примечательно, что концентрация адипонектина меняется с возрастом и связана с изменениями статуса здоровья по мере старения. Тем не менее, дальнейшие исследования для полного понимания ассоциации между процессом старения и адипокинами продолжаются. Другие маркёры

гормональной системы, включая тиреотропный гормон (TSH), свободный тироксин (FT4) и трийодтиронин (FT3), также тестировались с целью связать их с прогнозами по состоянию здоровья при старении. Однако только низкие уровни трийодтиронина были ассоциированы с повышенным риском снижения устойчивости к заболеваниям и смертностью. Данная информация подтверждается другими исследованиями, которые изучали группу пожилых людей. В данной группе обнаружилась связь между низким содержанием трийодтиронина в сыворотке и ухудшением показателей физической и мышечной активности и увеличением риска развития заболеваний и смертности [1, 4, 6, 17].

Данные по показателям пищеварения довольно разнообразные, хотя исследовалась всего лишь маленькая группа микроэлементов, включая витамины D, B12, B6 и фолиевую кислоту. Результаты, тем не менее, представляются неубедительными и слабо доказанными данными, утверждающими, что снижение уровня витамина D ведёт к высокими рискам по заболеваемости и когнитивным нарушениям [10, 19].

Роль молекулярных биомаркеров в процессах старения

На сегодняшний день хорошо известна классическая теория старения у людей. В её основе лежит прямая зависимость между возрастом и накоплением в клетках активных форм кислорода (ROS), поврежденных участков ДНК, нарушением функций митохондрий, ослаблением антиоксидантных механизмов защиты и укорочением теломераз. Как правило, многие из перечисленных биомаркеров увеличиваются до определённого возраста, который совпадает со статистическим показателем средней продолжительности жизни. Однако после достижения этого показателя было описано возникновение эффекта «плато» или даже уменьшение уровня некоторых из вышеупомянутых биомаркеров [13, 14].

На основе свободно-радикальной теории старения было принято, что концентрация активных форм кислорода, синтезированных митохондриями, накапливается на протяжении всей жизни человека и приводит к возникновению хронического оксидативного стресса в пожилом возрасте. Антиоксидантные механизмы защиты и репарационная функция ДНК значительно ухудшаются по мере старения организма. Накопление повреждений в структуре ДНК рассматривается как процесс, возникающий в ответ на старение организма. С возрастом происходит нарушение стабильности в структуре ДНК, что повышает частоту цитогенетических изменений и приводит к развитию таких заболеваний как: инсулиннезависимый сахарный диабет, рак, сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. Однако после линейного увеличения числа поврежденных участков ДНК до возраста 60–70 лет, этот показатель достигает отметки «плато» и начинает уменьшаться после 85 лет. Также стоит отдельно упомянуть о ролителомерах, которые выполняют защитную функцию и находятся на концах хромосом. Чем длиннее теломеры и

выше теломеразная активность, тем стабильнее геном, сохраннее целостность ДНК и благоприятнее прогноз в отношении процесса старения [15, 16].

Примечательное открытие, утверждающее, что укорочение теломеров коррелирует с состоянием здоровья у людей и тот факт, что длина теломер может изменяться под действиями факторов окружающей среды, повысили спрос на создание точных методы диагностики для определения длины теломеров. Серьезным подтверждением основополагающей роли укорочения теломер в старении человека служат исследования клеток людей, страдающих прогериями – очень редкими болезнями преждевременного старения. К прогериям относят: синдром Хатчинсона-Гилфорда, синдром Вернера и синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия). Патогенез всех этих болезней разный, но во всех случаях теломеры в клетках таких больных оказались с рождения либо в первые годы жизни резко укороченными (в разной степени при разных формах прогерий) [5, 18].

Атеросклеротические изменения сердца и сосудов, возрастные изменения в других органах, истончение и морщинистость кожи, поседение и потеря волос и другие симптомы старения развиваются у таких больных значительно раньше, чем у лиц, стареющих с нормальной скоростью. Таким образом, причинная связь естественного старения организмов с репликативным старением клеток в подобных случаях сомнений не вызывает [5].

«Нормальный» процесс старения и развитие хронических заболеваний сопровождаются увеличением поврежденных участков ДНК, хромосомными абберациями и укорочением теломеров. Важно отметить, что люди, превышающие отметку средней продолжительности жизни и, в особенности, лица 90–99 лет; 100–109 лет; 110 лет и старше (долгожители), демонстрируют иную картину развития заболеваний по сравнению с изучаемой когортой (до 60–70 лет). Более того, всё больше данных свидетельствуют о том, что показатели стабильности хромосом, активности механизмов репарации ДНК и антиоксидантных механизмов защиты у лиц старше 85 лет сопоставимы с аналогичными показателями в молодом организме [5, 18].

Заключение

Несмотря на очевидную актуальность многих из перечисленных маркеров крови, количество данных, которые бы с точностью определяли их прогностическую значимость при нарушениях состояния здоровья довольно скудное. Однако существует множество доказательств того, что если удастся определиться с нормальными показателями в зависимости от возраста пациентов, своевременный анализ биомаркеров крови станет рутинной методикой в гериатрии.

Долгожители опровергают классические теории старения, которые гласят о прямой корреляции между процессом старения организма и накоплением повреждений в структуре

ДНК, геномной нестабильностью и укорочением теломеров. Напротив, у данных лиц наблюдаются: высокая способность системы механизмов репарации ДНК и теломеразная активность, которые можно даже сопоставить с аналогичными показателями у молодых людей. Является ли этот феномен следствием влияния наследственных факторов или здорового образа жизни на внутриклеточные процессы, ещё предстоит узнать. В заключение можно сделать вывод, что такие параметры, как целостность структуры ДНК, стабильность генома, антиоксидантные механизмы защиты или длина теломеров, основываясь на вышеперечисленных доказательствах, не подходят для роли биомаркеров процессов старения.

Список литературы

1. Старческая астения (frailty): оксидативные и нейроиммуноэндокринные изменения / А.Н. Ильницкий [и др.] // Медицина и здравоохранение. – 2013. – № 3 (17). – С. 37-39.
2. Калинин М.Н., Щеглова Н.Е. Микро-РНК и полиморфизм генов их биогенеза в патогенезе атеросклероза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – № 1. – С. 43-50.
3. Кветной И.М., Пальцев М.А. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения и возрастной патологии. – СПб.: Наука, 2012. – 462 с.
4. Москалев А.А. Как победить свой возраст? 8 уникальных способов, которые помогут достичь долголетия. – М.: Изд-во «Э», 2016. – С. 5-21.
5. Рябинская Е.А. Долгожительство, стволовые клетки и теломеры // Актуальные вопросы теории и практики современной биотехнологии. – 2015. – № 2. – С. 119-123.
6. Abacilar F., Dogan O., Duman U. The changes and effects of the plasma levels of tumor necrosis factor aftercoronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass // HeartSurg Forum. 2015. No. 9 (4). P. 703-709.
7. Barnes P. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly // EurRespir J. 2015. No. (3). P. 790-806.
8. Baylis D., Bartlett D., Patel H., Roberts H. Understanding how we age: insights into inflammaging // Longev Healthspan. 2013. No. 2 (1). P. 8.
9. Berrut G., Andrieu S., Bergma H., Cassim B., Cerreta F., Cesari M., Cha H.B., Chen L.K., Cherubini A., Forette F., Franco A., Guimaraes R., Robledo L.M., Jauregui J., Khavinson V., Lee W.J., Benetos A. Promoting access to innovation for frail old persons // The Journal of Nutrition, Health & Aging. 2013. Vol. 17. No. 8. P. 688-693.

10. Börgermann J., Lazouski K., Kuhn J. 1,25-Dihydroxyvitamin D fluctuations in cardiac surgery are related to age and clinical outcome // *Crit Care Med.* 2012. No. 40 (7). P. 273-281.
11. Brauner H., Lüthje P., Grünler J. Markers of innate immune activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the effect of the anti-oxidant coenzyme Q10 on inflammatory activity // *ClinExp Immunol.* 2014. No. 177(2). P. 478-482.
12. DiMaria-Ghalili R.A., Sullivan-Marx E.M. Inflammation, functional status, and weight loss during recovery from cardiac surgery in older adults: a pilot study // *Biol Res Nurs.* 2014. No. 16(3). P. 344-352.
13. Dreesen O., Chojnovski A., Ong P.F., Zhao T.Y., Common J.E., Lunny D., Lane E.B., Lee S.J., Vardy L.A., Stewart C.L., Colman A. Lamin B1 fluctuations have different effects on cellular proliferation and senescence // *J. Cell Biol.* 2013. No. 200(5). P. 605-617.
14. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases // *J. GerontolABiol Sci Med Sci.* – 2014. No. 69 (1). P. 4-9.
15. Frijhoff J., Winyard P., Zarkovic N. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress // *Antioxid Redox Signal.* 2015. No. 23(14). P. 1144-1170.
16. Martin D., Grocott M. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia // *Crit Care Med.* 2013. No. 41(2). P. 423-432.
17. Minciullo P., Catalano A., Mandraffino G. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity // *Arch Immunol TherExp (Warsz).* 2016. No. 64 (2). P. 111-126.
18. Neumann A.A., Watson C.M., Noble J.R., Pickett H.A., Reddel R.R. Alternative lengthening of telomeres in normal mammalian somatic cells // *Genes Dev.* 2013. No. 27(1). P. 18-23.
19. Schlogl M., Holick M. Vitamin D and neurocognitive function // *ClinInterv Aging.* 2014. Vol. 2 (9). P. 76-93.