

**НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
БИОМЕДИЦИНСКОГО ПРОФИЛЯ**

Выходит 4 раза в год.

Учредитель и издатель

Автономная некоммерческая организация
«Общество специалистов в области инновационных
технологий в медицине» (АНО «ОСО ИТЕМ»)
129323, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Свиблово,
проезд Лазоревый, д. 5, кор. 2, пом. VI, ком. 20
Тел. +7 (499) 653-85-18
Председатель правления Дудинская Екатерина Наильевна

Редакция

Главный редактор Ткачева Ольга Николаевна
Заместитель главного редактора Чуров Алексей Викторович
Ответственный секретарь Пан Вячеслав Николаевич
Адрес редакции:
129323, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Свиблово,
проезд Лазоревый, д. 5, кор. 2, пом. VI, ком. 20.
Тел. +7 (499) 653-85-18
Почтовый адрес:
129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, дом 16

Допечатная подготовка журнала

Общество с ограниченной ответственностью
«Издательство Прометей»
119002, г. Москва, ул. Арбат, д. 51, стр. 1

Отдел распространения и рекламы АНО «ОСО ИТЕМ»

+7(499) 653-85-18
E-mail: advertisement@geriatr-news.com

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-85621 от 11 июля 2023 г.

ISSN 2949-4745 (Print)
ISSN 2949-4753 (Online)

Сайт журнала <https://www.geronauka.com>
E-mail: info@geronauka.com

Отпечатано в типографии Издательства «Прометей»
119002, г. Москва, ул. Арбат, д. 51, стр. 1
Номер заказа 3855
Подписано в печать 20.09.2024

Статьи журнала представлены в Российской универсальной
научной электронной библиотеке <https://elibrary.ru>
DOI номера: 10.37586/2949-4745-3-2024

Подписной индекс в электронном каталоге Почты России ПБ496

Издается с 2023 года на русском и английском языках

Цена свободная

SCIENTIFIC BIOMEDICAL JOURNAL

Published quarterly.

Founder and editor

Autonomous non-commercial organization
"Society of specialists in the field innovative medical technology"
(SSFIMT)
Office 20-VI, Building 2/5, Lazorevye proezd,
Moscow. 129323
Tel.: +7 (499) 653-85-18
CEO — Ekaterina Dudinskaya

Editorial office

Editor-in-chief Olga Tkacheva
Deputy Editor-in-chief Alexey Churov
Executive Secretary Vyacheslav Pan
Editors' office address:
Office 20-VI, Building 2/5, Lazorevye proezd,
Moscow. 129323
Tel.: +7 (499) 653-85-18
Mailing address:
16, 1st Leonova street, Moscow. 129226

Prepress

Limited liability company
"Prometheus Publishing House"
1-51, Arbat street, Moscow. 119002

Marketing and advertisement department SSFIMT

+7(499) 653-85-18
E-mail: advertisement@geriatr-news.com

Edition 3000 issues.

The journal is registered in the Federal service
in IT and communication supervising.

Registration number
ПИ № ФС77-85621 dated 11 July 2023 г.

ISSN 2949-4745 (Print)
ISSN 2949-4753 (Online)

Website <https://www.geronauka.com>
E-mail: info@geronauka.com

Printed in Prometheus Publishing House
51, Arbat street, Moscow. ZIP: 119002
Order 3855 dated 20.09.2024

Full text of our articles are available at
<https://elibrary.ru>
Issue's DOI: 10.37586/2949-4745-3-2024

Subscription index in Russian Post Office Catalogue ПБ496

Publishing since 2023 in English and Russian

The price is free

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ ЖУРНАЛА «ПРОБЛЕМЫ ГЕРОНАУКИ»

Гуватова Зульфия Гаделевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории генетики и эпигенетики старения Института изучения старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Дудинская Екатерина Наильевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Ерусланова Ксения Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Лямзаев Константин Геннадьевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией клеточных механизмов старения Института изучения старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Мачехина Любовь Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией биомаркеров Института изучения старения «Российский

геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Мхитарян Элен Араиковна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), заведующая лабораторией нейрогеронтологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

Стражеско Ирина Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по трансляционной медицине ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Ткачева Ольга Николаевна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Чуров Алексей Викторович, кандидат биологических наук, директор Института изучения старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

EDITORIAL BOARD

Guvatova Zulfya G., PhD, Researcher, Laboratory of Epigenetics and Genetics of Aging, Institute for Aging Research, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

Dudinskaya Ekaterina N., MD, PhD, professor, Head of Age-related Endocrine and Metabolic Disorders Laboratory, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

Eruslanova Ksenia A., MD, PhD, Head of Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

Lyamzaev Konstantin G., PhD, Head of the Laboratory of Cellular Mechanisms of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

Machekhina Lubov V., MD, PhD, Head of Laboratory of Biomarkers of Aging, Pirogov Russian National Research

Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

Mkhitaryan Elen A., MD, PhD, Age-related diseases department, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

Strazhesko Irina D., MD, PhD, Deputy Director of translational medicine, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.

Tkacheva Olga N., MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

Churov Alexey V., PhD, Director, Institute for Aging Research, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабич Ольга Олеговна, доктор технических наук, директор Научно-образовательного центра «Промышленные биотехнологии» Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Боголепова Анна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела когнитивных нарушений ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, врач-невролог, врач высшей категории.

Губин Денис Геннадьевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией хронобиологии и хрономедицины Тюменского государственного медицинского университета.

Коломейчук Сергей Николаевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией протеомики, геномики и метаболомики НИИ биотехнологий

Тюменского государственного медицинского университета.

Колосова Наталия Гориславовна, доктор биологических наук, заведующая сектором Института цитологии и генетики СО РАН.

Мартынов Михаил Юрьевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России.

Робаев Евгений Иванович, Академик РАН, профессор Медицинской школы Чан Массачусетского университета, доктор биологических наук, научный руководитель Научного центра генетики и наук о жизни НТУ «Сириус», зав. кафедрой генетики биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, зав. лабораторией ИОГен им. Н.И. Вавилова РАН.

EDITORIAL COUNCIL

Babich Olga O., Doctor of Technical Sciences, Director of the Scientific and Educational Center «Industrial Biotechnologies» of the Immanuel Kant Baltic Federal University.

Bogolepova Anna N., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cognitive Impairment at the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the FMBA of Russia.

Gubin Denis G., Professor, MD, Head of the Laboratory of Chronobiology and Chronomedicine, Tyumen State Medical University.

Kolomeichuk Sergey N., PhD, Head of the Laboratory of Proteomics, Genomics and Metabolomics, Research Institute of Biotechnology, Tyumen State Medical University.

Kolosova Nataliya G., Doctor of Biological Sciences, Head of the Sector at the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Martynov Mihail Yu., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, First Deputy Director at the Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the FMBA of Russia.

Rogaev Evgeny I., Academician of the RAS, Professor at the University of Massachusetts Chan Medical School, Doctor of Biological Sciences, Scientific Director of the Scientific Center of Genetics and Life Science at the STU «Sirius», Head of the Department of Genetics of the Faculty of Biology at Lomonosov Moscow State University, Head of the laboratory of the VIGG RAS.

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальное исследование

- Универсальные маркеры клеточного и репликативного старения 121
(Арбатский М.С., Баландин Д.Е.)

Обзоры

- Ассоциации ИФР-1 и ИФРСБ-3 со старением и развитием возраст-ассоциированных заболеваний 131
(Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Мельницкая А.А., Стражеско И.Д.)
- Роль сна в процессах старения 141
(Исаев Р.И., Мхитарян Э.А., Чердак М.А., Василевская В.В., Мараховская Е.А., Арбатский М.С.)
- Кишечный микробиом как ключевой фактор в старении: механизмы и последствия для здоровья 154
(Мельницкая А.А., Мачехина Л.В., Ильющенко А.К., Стражеско И.Д.)

TABLE OF CONTENT

Original Studies

- Universal Markers of Cellular and Replicative Senescence 121
(Arbatskiy M.S., Balandin D.E.)

Reviews

- Associations of IGF-1 and IGFBP-3 with Aging and the Development of Age-Associated Diseases 131
(Ilyushchenko A.K., Matchekhina L.V., Melnitskaia A.A., Strazhesko I.D.)
- The Role of Sleep in the Aging Processes 141
(Isaev R.I., Mkhitaryan E.A., Cherdak M.A., Vasilevskaya V.V., Marakhovskaya E.A., Arbatskiy M.S.)
- The Gut Microbiome as a Central Player in Aging: Mechanisms and Health Outcomes 154
(Melnitskaia A.A., Matchekhina L.V., Ilyushchenko A.K., Strazhesko I.D.)

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ КЛЕТОЧНОГО И РЕПЛИКАТИВНОГО СТАРЕНИЯ

DOI: 10.37586/2949-4745-3-2024-121-130

УДК: 616-01

Арбатский М.С.^{}*, Баландин Д.Е.^{}

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку Арбатский М.С. E-mail: arbatsky_ms@rgnkc.ru

Резюме

ОБОСНОВАНИЕ. Исследование клеточного и репликативного старения важно для биологии и медицины, особенно в свете роста доли пожилого населения. Понимание механизмов этих типов старения может помочь в разработке стратегий для продления активного долголетия. Сравнение этих процессов выявляет общие и уникальные молекулярные механизмы, что открывает новые подходы для диагностики и терапии возрастных заболеваний. Найденные маркеры старения могут способствовать персонализированной медицине, улучшая диагностику и лечение стареющих клеток. Таким образом, эти исследования значительно способствуют разработке методов борьбы с возрастными заболеваниями.

ЦЕЛЬ. Исследование направлено на анализ клеточного и репликативного старения для выявления общих механизмов старения. Цель — понять взаимосвязь этих процессов и их влияние на возрастные изменения. Задачи включают идентификацию аспектов старения, определение молекулярных маркеров для диагностики и мониторинга возрастных заболеваний. Результаты помогут в предотвращении и лечении возрастных заболеваний и улучшении здоровья населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для анализа использовались публичные датасеты E-MTAB-4879 (клеточное старение) и GSE130727 (репликативное старение). Проверка качества осуществлялась с помощью программы FastQC. Удаление адаптеров с помощью последовательной обработки программами cutadapt 2.3 и Trimmomatic-0.38. Картирование с помощью программы bowtie2-2.4.0. Перепроверка результатов картирования с помощью алгоритма псевдовыравнивания kallisto-v0.45.0. Квантификация с помощью featureCounts. Нормализация RPKM (Read Per Kilobase per Million) (для усреднения общего числа прочтений, глубины покрытия и длины гена). Для поиска регулирующих микроРНК использовался онлайн-сервис mirnet.ca

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для групп генов, снизивших (7275) и повысивших (5059 генов) свой уровень экспрессии из датасетов E-MTAB-4879 и GSE130727 после фильтрации, были определены биологические процессы, в которых они участвуют. Для списков из 15 топ-генов для каждого приведена информация о его участии в процессе старения. Также для группы общих генов с высокой представленностью были определены функциональные группы по GO. В исследовании сравнили два датасета генов, связанных со старением, и об-

наружили 7275 общих генов с пониженной экспрессией. Из них 1342 гена проявили значительное снижение экспрессии, среди которых выделяются процессы, связанные с сигнализацией G-белков, метаболизмом холестерина и цитокиновой сигнализацией. Некоторые гены влияют на старение через воспалительные реакции, контроль мембранного потенциала, нейродегенерацию и клеточную дифференцировку. Дополнительный анализ выявил 143 нкРНК, связанных со старением и онкогенезом. Среди 1673 генов, увеличивших свою экспрессию, выделяются группы, относящиеся к таким процессам, как биосинтез глицеролипидов, регуляция актиновых филаментов и заживление ран. Из них 194 нкРНК связаны с онкогенезом и остеогенезом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В заключении нашего исследования мы выявили ключевые различия и сходства между клеточным и репликативным старением, что позволяет глубже понять эти процессы и их роль в возрастных изменениях. Анализ показал, что общие молекулярные механизмы, такие как снижение экспрессии генов, связанных с сигнализацией G-белков и метаболизмом холестерина, оказывают значительное влияние на оба типа старения. Также установлены уникальные особенности, такие как различия в выражении определенных генов и нкРНК, что открывает возможности для развития персонализированных стратегий диагностики и терапии. Идентифицированные маркеры и механизмы могут способствовать не только диагностике, но и мониторингу возрастных изменений, что, в свою очередь, улучшает подходы к лечению возрастных заболеваний. Таким образом, наше исследование значительно продвигает развитие методов борьбы с возрастными заболеваниями, подчеркивая важность изучения общих и уникальных аспектов клеточного и репликативного старения.

Ключевые слова: клеточное старение; репликативное старение; биомаркеры старения.

Для цитирования: Арбатский М.С., Баландин Д.Е. Универсальные маркеры клеточного и репликативного старения. *Проблемы геронауки*. 2024; 3(7): 121–130. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-121-130

UNIVERSAL MARKERS OF CELLULAR AND REPLICATIVE SENESCENCE

Arbatskiy M.S.^{}*, Balandin D.E.^{}

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

*Corresponding author Arbatskiy M.S. E-mail: arbatsky_ms@rgnkc.ru

Abstract

The investigation into cellular and replicative aging is crucial for both biology and medicine, particularly in light of the increasing percentage of the older population. Gaining a deeper understanding of the mechanisms of these forms of aging can help develop strategies aimed at prolonging active longevity. By comparing the processes of cellular and replicative aging, researchers can reveal both common

and distinct molecular mechanisms, thus opening innovative approaches for diagnosing and treating age-related diseases. The identified aging markers can contribute to personalized medicine, improving the diagnosis and treatment of aging cells. Thus, these studies enhance developing methods for combating age-related diseases.

AIM. The study aims to analyze cellular and replicative aging in order to identify common mechanisms underlying the aging process. The goal is to understand the relationship between these processes and their influence on age-related changes. Specific objectives include identifying aspects of aging and identifying molecular markers that can be used for the diagnosis and monitoring of age-related disorders. The findings from this study will contribute to the prevention and management of age-related conditions, thereby improving overall population health.

MATERIALS AND METHODS. The public datasets E-MTAB-4879 (cellular senescence) and GSE130727 (replicative senescence) were analysed. Quality control was carried out using the FastQC program. Adapter removal was performed by sequencing using the cutadapt 2.3 and Trimmomatic-0.38 programs. Mapping was done using the bowtie2-2.4.0 program. Re-verification of the mapping results was performed using the kallisto-v0.45.0 pseudo-alignment algorithm. Quantification was done using featureCounts. RPKM (Read Per Kilobase per Million) normalization was applied (to the average total reads, coverage depth, and gene length). The mirnet.ca online service was used to search for regulatory miRNAs.

RESULTS. For groups of genes that showed decreased (7,275) and increased (5,059) expression levels in the E-MTAB-4879 and GSE130727 datasets after filtering, we identified the biological processes they are involved in. For lists of the top 15 genes, we provided information on their role in the aging process. Additionally, for a group of commonly expressed genes, functional groups were determined using GO. The study compared two aging-related gene datasets and identified a total of 7,275 genes with decreased expression. Of these, 1,342 showed significant decreases in expression, with processes related to G-protein signaling, cholesterol metabolism, and cytokine signaling standing out. Some genes affect aging through inflammatory responses, membrane potential control, neurodegeneration, and cell differentiation. Further analyses identified 143 non-coding RNAs associated with aging and cancer. In a separate group, 1,673 genes exhibited increased expression, involving processes such as glycerolipid biosynthesis and actin filament regulation, as well as wound healing. Among these, 194 non-coding RNAs were linked to oncogenesis and osteogenesis.

CONCLUSION. In conclusion, our study has identified key differences and similarities between cellular and replicative aging. This has allowed us to gain a deeper understanding of these aging processes and their roles in age-related changes. The analysis revealed that common molecular mechanisms such as decreased gene expression related to G-protein signaling and cholesterol metabolism significantly influence both forms of aging. Additionally, unique features have been identified, including differences in gene and non-coding RNA expression, which opens up possibilities for the development of personalized diagnostic and treatment strategies. These identified markers and mechanisms have the potential to contribute not only to diagnosis but also to monitoring of age-related changes and improving approaches to age-associated disease treatment. Therefore, our research significantly contributes to the development

of techniques to combat age-associated illnesses by emphasizing the significance of investigating both the common and distinctive features of cellular and replicative aging processes.

Keywords: cellular aging; replicative aging; biomarkers of aging.

For citation: Arbatskiy M.S., Balandin D.E. Universal Markers of Cellular and Replicative Senescence. *Problems of Geroscience*. 2024; 3(7): 121–130. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-121-130

ВВЕДЕНИЕ

Старение клеток — это сложный процесс, который изучается многими учеными в различных областях биологии. Два ключевых типа старения клеток, которые привлекают особое внимание, — это клеточное старение и старение после прекращения деления, также известное как сенесценция. Клеточное старение — это процесс, при котором клетки постепенно теряют свою способность к делению и регенерации. Этот процесс обычно ассоциируется с накоплением повреждений в ДНК, вызванных различными стрессорами, такими как окислительный стресс, воздействие токсинов и другие внешние факторы. Одной из основных причин клеточного старения является сокращение теломеров. Теломеры — это участки ДНК на концах хромосом, которые уменьшаются после каждого цикла клеточного деления. По мере их укорачивания клетка приходит к конечной точке деления, что в итоге приводит к ее гибели или переходу в состояние сенесценции. Старение после прекращения деления, или сенесценция, представляет собой состояние, при котором клетки перестают делиться, но остаются живыми и активными. Клетки в состоянии сенесценции часто выражают специфические маркеры, свидетельствующие об их функциональном изменении. Этот процесс может быть вызван различными факторами, включая повреждения ДНК, стрессовые сигналы или сигналы от соседних клеток. В отличие от клеток, испытывающих клеточное старение, клетки в состоянии сенесценции могут продолжать выполнять некоторые функции, такие как секреция факторов роста или участие в ремоделировании тканей, хотя их способность к делению ограничена. Клеточное старение и старение после прекращения деления имеют различные механизмы и последствия. В то время как клеточное старение приводит к потере способности к делению и регенерации, сенесценция представляет собой переходное состояние, в котором клетки остаются живыми, но перестают делиться. Кроме того, хотя оба процесса могут быть вызваны повреждениями ДНК, сенесценция также может быть связана с другими стрессовыми факторами, не обязательно связанными с кумулятивными повреждениями генома. В целом понимание различий между этими двумя типами старения клеток помогает более полно понять биологические механизмы старения и разработать подходы к его замедлению или обращению.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной целью данного исследования является всесторонний анализ и сравнение клеточного и репликативного старения, чтобы выявить ключевые молекулярные и клеточные механизмы, которые способствуют процессу старения. Задача — понять, как эти два типа старения взаимодействуют и влияют друг на друга, а также как они связаны с возрастными изменениями на уровне организма. Через изучение и сравнение клеточных и репликативных данных старения в статье ставятся следующие задачи:

- идентифицировать общие паттерны и уникальные особенности каждого типа старения;
- определить молекулярные маркеры, которые могут служить индикаторами старения и возраст-ассоциированных заболеваний;
- разработать новые подходы для ранней диагностики и мониторинга возрастных заболеваний на основе выявленных маркеров.

Достижение этих целей позволит не только углубить понимание биологии старения, но и открыть новые перспективы для предотвращения и лечения возрастных заболеваний, что имеет огромное значение для улучшения здоровья и благополучия населения в условиях старения общества.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Датасет E-MTAB-4879 (RNA-seq, paired-end, 2*100bp) содержит информацию о 30 образцах клеток от молодых и пожилых доноров, 22 из которых являются тендогенными, хондрогенными и остеогенными конструкциями. Было использовано 8 образцов мезенхимных стволовых клеток костного мозга. Средний возраст 4 молодых доноров (3 женщины, 1 мужчина) — 21 год, пожилых (4 мужчины) — 65 лет.

Датасет GSE130727 [1] (Illumina HiSeq, RNA-seq, paired-end, 2*150bp) содержит информацию о 37 образцах. Для исследования использованы диплоидные фибробласты легких человека линий WI-38 и IMR-90. Из 37 образцов было использовано 8. 4 образца (Illumina HiSeq 4000) клеток линии IMR-90 (2 образца — PDL15 (population doubling level), 2 образца — PDL52), 4 образца (Illumina HiSeq 2500) клеток линии WI-38 (2 образца — Replicative exhaustion, 2 образца — Proliferating Control).

Проверка качества осуществлялась с помощью программы FastQC. Удаление адаптеров с помощью последовательной обработки программами cutadapt 2.3 и Trimmomatic-0.38. Картирование с помощью программы bowtie2-2.4.0. Перепроверка результатов картирования с помощью алгоритма псевдовыравнивания kallisto-v0.45.0. Квантификация с помощью featureCounts. Нормализация RPKM (Read Per Kilobase per Million). Такая нормализация используется для усреднения общего числа прочтений, глубины покрытия и длины гена. Для поиска регулирующих микроРНК использовался онлайн-сервис mirnet.ca

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для сравнения профилей клеточного (мезенхимные стволовые клетки) и репликативного старения (диплоидные фибробласты легких) были использованы результаты экспериментов **E-MTAB-4879** [2] (клеточное старение) и **GSE130727** (репликативное старение).

При сопоставлении результатов эксперимента по клеточному старению E-MTAB-4879 (14 600 генов) с результатами эксперимента по репликативному старению GSE130727 (17 846 генов) в группах генов, **понижающих свой уровень** экспрессии, совпало 7275 генов. После фильтрации по параметру FC < 0,5 (больше чем наполовину) в группе осталось 1342 гена.

Среди 1342 генов самыми распространенными процессами оказались GO:0007186 G protein-coupled receptor signaling pathway, GO:0008203 Cholesterol metabolic process, GO:0019221 Cytokine-mediated

signaling pathway. Ниже, в таблице 1, приводится список 15 топ-генов, с максимально низким уровнем экспрессии.

Перечисленные гены играют разнообразные роли в процессах клеточного и репликативного старения. Например, CXCL6 и IL1B участвуют в воспалительных реакциях, которые могут ускорять старение клеток за счет хронического воспаления. KCNK3, кодирующий калиевый канал, может влиять на старение через контроль мембранного потенциала и гомеостаза. MLC1, SHISA2 и TAFA5 связаны с функциями головного мозга и могут способствовать старению через нейродегенеративные изменения. HOXA6 и SLITRK6 участвуют в развитии и дифференцировке клеток, что может влиять на старение через эти пути. CRHBP и CSMD1 могут влиять на старение через метаболические и иммунные пути, связанные с хроническим воспалением и нейродегенерацией.

При сопоставлении результатов эксперимента по клеточному старению E-MTAB-4879 (7724 гена) с результатами эксперимента по репликативному старению GSE130727 (22 946 генов) в группах генов, **повышающих свой уровень** экспрессии, совпало 5059 генов. После фильтрации по параметру FC > 2 в группе осталось 1673 гена.

Среди 1673 генов самыми распространенными процессами оказались GO:0045017 Glycerolipid biosynthetic process, GO:0008202 Steroid metabolic process, GO:0110053 Regulation of actin filament organization, GO:0043269 Regulation of ion transport, GO:1901135 Carbohydrate derivative metabolic process, GO:0045765 Regulation of angiogenesis и GO:0061041

Таблица 1.

Топ-15 генов, понизивших свой уровень экспрессии (FC < 0,5)

Ген	Аннотация	E-MTAB-4879 FC	GSE130727 FC
CXCL6	C-X-C motif chemokine ligand 6	0,21875	0,001416832
KCNK3	potassium two pore domain channel subfamily K member 3	0,02247191	0,005898123
MLC1	modulator of VRAC current 1	0	0,017566688
TMEM100	transmembrane protein 100	0,270588235	0,020072993
CRHBP	corticotropin releasing hormone binding protein	0,375	0,022062879
IL1B	interleukin 1 beta	0,258426966	0,023088023
SHISA2	shisa family member 2	0,263736264	0,023417173
MDFI	MyoD family inhibitor	0,5	0,025776603
CSMD1	CUB and Sushi multiple domains 1	0,419354839	0,035714286
TAFA5	TAFA chemokine like family member 5	0,295652174	0,041666667
SLITRK6	SLIT and NTRK like family member 6	0,4	0,050297645
KIF26B-AS1	KIF26B antisense RNA 1	0,238095238	0,053333333
Z93242.1	calcium binding protein P22 (CHP) pseudogene	0,428571429	0,053475936
HOXA6	homeobox A6	0,379032258	0,05635148
PTGES	prostaglandin E synthase	0,358738828	0,05636583

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Regulation of wound healing. Ниже, в таблице 2, приводится список 15 топ-генов с максимально высоким уровнем экспрессии.

Перечисленные гены играют разнообразные роли в процессах клеточного и репликативного старения. Например, SERPINB7, LBP, ACKR участвуют в иммунных реакциях и воспалении. PDK4 и SLC28A3 — в регуляции метаболизма и энергетического баланса. OSTN, GDF6 — в развитии и старении скелета. PNMA2 и NPAS3 — в нейронных функциях и нейродегенерации. CCND2 участвуют в регуляции клеточного цикла и деления. TMEM229B, CCDC81 — в структурной организации и транспорте молекул. TENT5C — в белковом гомеостазе и синтезе белка. MMP3 — в разрушении внеклеточного матрикса и тканевом старении. GCNT4 участвуют в гликозилировании белков и клеточных сигнальных путях.

АНАЛИЗ ОБОГАЩЕНИЯ ПО GO В КЛАСТЕРАХ С НАИБОЛЬШЕЙ ПРЕДСТАВЛЕННОСТЬЮ

В данном разделе было введено биологически обоснованное понятие «представленности кластеров». Известно, что кластеры в системе аннотации GO содержат постоянное число входящих в них генов. Чем больше генов в анализируемой выборке войдет в данный кластер, тем выше будет его представленность и тем выше для клетки в данный момент значимость процесса, в который эти гены вовлечены.

При анализе совпадающих генов, понизивших свой уровень экспрессии, по GO (Biological process)

наиболее представлены кластеры (процент представленности более 1%) генов, отвечающих за эмбриональное развитие опорно-двигательной системы, подавление клеточного развития и клеточную дифференцировку (табл. 3).

При анализе совпадающих генов, повысивших свой уровень экспрессии, по GO (Biological process) и KEGG (метаболические пути) (процент представленности более 3%) представлены кластеры генов, отвечающих за адгезию клеток к субстрату и организацию внеклеточного матрикса (табл. 4).

АНАЛИЗ МИКРОРНК

При сопоставлении результатов эксперимента по клеточному старению E-MTAB-4879 с результатами эксперимента по репликативному старению GSE130727 в группах генов, понижающих свой уровень экспрессии, совпало 7275 генов из 14 600. После фильтрации по параметру FC < 0,5 в группе осталось 1342 гена, из которых 326 были распознаны онлайн-ресурсом mirnet.ca и использовались для поиска регулирующих эти гены микроРНК. Список микроРНК, гены которых понизили свой уровень экспрессии. Из списка 326 генов, с FC < 0,5, в дальнейший анализ попало 143.

Среди микроРНК, встречающихся в списке генов, понизивших свой уровень экспрессии, есть hsa-mir-335-5p, hsa-mir-106b-5p, hsa-mir-20a-5p и hsa-mir-106a-5p. По литературным данным, они связаны со старением. hsa-mir-192-5p, hsa-mir-215-5p, hsa-mir-20b-5p являются онкогенными. hsa-mir-92a-3p

Таблица 2.

Топ-15 генов, повысивших свой уровень экспрессии (FC > 2)

Ген	Аннотация	E-MTAB-4879 FC	GSE130727 FC
SERPINB7	serpin family B member 7	4,564516129	167,88
OSTN	osteocrin	3,7	106,25
LBP	lipopolysaccharide binding protein	10,21428571	103,1111111
GDF6	growth differentiation factor 6	2,18639329	101,9285714
PNMA2	PNMA family member 2	2,393030794	57,32012195
MMP3	matrix metalloproteinase 3	5,714285714	56,22419929
PDK4	pyruvate dehydrogenase kinase 4	4,714285714	45,41666667
ACKR3	atypical chemokine receptor 3	2,59375	45,22222222
SLC28A3	solute carrier family 28 member 3	2,277777778	36,9
NPAS3	neuronal PAS domain protein 3	3,25	36,78571429
TENT5C	terminal nucleotidyltransferase 5C	2,048192771	33,69767442
CCND2	cyclin D2	9,775413712	32,30428056
GCNT4	glucosaminyl (N-acetyl) transferase	2,270588235	30,64
TMEM229B	transmembrane protein 229B	2,157894737	29,76666667
CCDC81	coiled-coil domain containing 81	11,77777778	28,30357143

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Таблица 3.

Топ-10 кластеров (гены, понизившие свой уровень экспрессии)

GO: Biological process	Функциональность класса	Размер класса	Число анализируемых генов	Число вошедших в кластер генов	Представленность генов в кластере
GO:BP	embryonic skeletal system morphogenesis	97	151	7	0,072164948
GO:BP	negative regulation of cell development	350	151	13	0,037142857
GO:BP	cell morphogenesis involved in differentiation	769	151	20	0,026007802
GO:BP	regulation of nervous system development	963	151	25	0,02596054
GO:BP	regulation of cell development	991	151	23	0,02320888
GO:BP	cell-cell signaling	1699	151	35	0,020600353
GO:BP	generation of neurons	1574	151	32	0,020330368
GO:BP	neurogenesis	1679	151	33	0,019654556
GO:BP	cell development	2215	151	41	0,018510158
GO:BP	anatomical structure morphogenesis	2820	151	50	0,017730496

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Таблица 4.

Топ-10 кластеров (гены, повысившие свой уровень экспрессии)

GO: Biological process	Функциональность класса	Размер класса	Число анализируемых генов	Число вошедших в кластер генов	Представленность генов в кластере
GO:BP	chondrocyte differentiation	125	235	11	0,088
GO:BP	connective tissue development	281	235	15	0,053381
GO:BP	extracellular matrix organization	375	235	17	0,045333
GO:BP	extracellular structure organization	376	235	17	0,045213
GO:BP	second-messenger-mediated signaling	446	235	19	0,042601
GO:BP	cell adhesion	1440	235	48	0,033333
GO:BP	biological adhesion	1447	235	48	0,033172
GO:BP	positive regulation of phosphorylation	1107	235	34	0,030714
GO:BP	positive regulation of protein phosphorylation	1032	235	31	0,030039

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

отвечает за изменения в соединительной ткани (табл. 5).

В группах, повышающий свой уровень экспрессии, совпало 5059 генов из 7727. После фильтрации по параметру FC > 2 в группе осталось 1673 гена, из которых 352 были распознаны mirnet.ca и использовались для поиска регулирующих эти гены микроРНК. Список микроРНК, гены которых повысили свой уровень экспрессии. Из списка 352 генов, с FC > 2, в дальнейший анализ попало 194.

Среди микроРНК, встречающихся только в списке генов, повысивших свой уровень экспрессии, есть hsa-mir-30b-3p, hsa-mir-98-5p и hsa-mir-20a-5p, отвечающие за онкогенез, hsa-mir-149-3p и hsa-mir-1827,

участвующие в процессе остеогенеза и развитии патологии соединительной ткани (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Клеточное и репликативное старение представляют собой два важных аспекта процесса старения на клеточном уровне. Глубокое понимание этих процессов позволяет пролить свет на механизмы старения и возможные подходы к лечению связанных с возрастом заболеваний.

Клеточное старение связано с постепенным снижением функциональности клетки, обусловленным множеством факторов, включая накопление повреждений ДНК, окислительный стресс и гликацию. Эти

Таблица 5.

Список микроРНК, для которых полученные 143 гена являются мишенями

микроРНК	Количество мишеней	Функция, гены-мишени
hsa-mir-335-5p	31	Main senescence-associated miRNAs [3], Downregulates antioxidant enzymes in the mitochondria [4] EPHA4, PLCG2, HMGCS1, KCTD12, C21orf62, ZNF711, CCL20, VANGL2, DCHS2, IL21R, GPR37, B4GALT6, CNTNAP3, CGNL1, SPP1, MDFI, BACH2, PRKG2, PTGES, KLRK1, GUCY1A2, GNGT1, HOXA2, TNK1, MLC1, LINC00470, LRRC19, C7orf69, C12orf56, RSP02, CNTNAP3B
hsa-mir-192-5p	18	Expression is induced by p53. Reduced in cancerous conditions [3]
hsa-mir-215-5p	15	Expression is induced by p53. Reduced in cancerous conditions [2], Tumor Suppression [3]
hsa-mir-106b-5p	15	Human mammary epithelial cells, Replicative cell aging models [2], Tumor suppression; aging Inhibits tumor suppression by targeting p21 [3]
hsa-mir-17-5p	13	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-20a-5p	13	Replicative cell aging models [2], Oxidative stress/mitochondrial dysfunction; tumor suppression; neurodegenerative disease [3]
hsa-mir-106a-5p	13	down-regulated in human aging [3]
hsa-mir-16-5p	12	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-26b-5p	12	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-93-5p	12	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-124-3p	11	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-20b-5p	11	Autistic disorder, Hepatocellular carcinoma, Lung neoplasm, Stomach Neoplasm [5]
hsa-mir-24-3p	10	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-92a-3p	10	Upregulated in patients with chronic venous disease [4]

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Таблица 6.

Список микроРНК, для которых полученные 194 гена являются мишенями

микроРНК	Количество мишеней	Функция, гены-мишени
hsa-mir-335-5p	54	CCND2, CCR7, EGR3, RRAD, PDK4, RPH3AL, CSGALNACT1, EREG, F3, MYPN, DAAM2, C6orf132, LBP, NTRK2, MPIG6B, ANO3, CD36, GCNT2, CDK18, LMCD1, TNS4, FRMD4B, ACKR3, PARP15, SULT1C2, CXCL3, COL8A2, CABP1, RIPOR3, CYP39A1, SYNPO2, TRIM73, RASD1, IGSF10, CD14, COL11A1, EPHA1, RDH5, PMEL, TBX15, PLPPR4, WBP1, LMOD1, RGS22, GCNT4, XAF1, PCSK4, TEK3, GRIP2, TMEM178A, TTC23L, NKAIN2, NLRP10, SRRM2-AS1
hsa-mir-124-3p	29	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-26b-5p	25	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-16-5p	13	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-93-5p	13	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-8485	13	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-30b-3p	12	TRAIL-induced apoptosis in glioma cells [3]
hsa-mir-149-3p	12	Downregulated in the chondrocytes of osteoarthritic patients [2]
hsa-mir-3689a-3p	12	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-3689b-3p	12	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-3689c	12	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-4728-5p	12	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-6779-5p	12	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-6780a-5p	12	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-6785-5p	12	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-6883-5p	12	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-1273h-5p	12	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-98-5p	11	NEAT1/hsa-mir-98-5p/MAPK6 axis is involved in non-small-cell lung cancer development [6]
hsa-mir-665	11	
hsa-mir-1827	11	miR-1827 inhibits osteogenic differentiation by targeting IGF1 in MSMSCs [7]
hsa-mir-17-5p	10	Нет упоминаний о функции в публикациях
hsa-mir-20a-5p	10	Oxidative stress/mitochondrial dysfunction; tumor suppression; neurodegenerative disease [2], regulates ASK1 expression and TLR4-dependent cytokine release in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes [3]

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

процессы ведут к изменению экспрессии генов и утрате клеточных функций, что, в свою очередь, влияет на здоровье организма в целом.

Репликативное старение, напротив, связано с потерей клетками способности к делению после определенного числа размножений. Оно вызвано укорочением теломера, что приводит к остановке деления клетки.

Основные различия между этими двумя типами старения заключаются в том, что клеточное старение охватывает широкий спектр молекулярных и клеточных изменений, в то время как репликативное старение фокусируется именно на потере способности клетки к делению из-за укорачивания теломера. Оба процесса оказывают глубокое воздействие на старение организма и связаны с изменениями, наблюдаемыми при различных заболеваниях.

Исследование общих признаков для этих двух типов старения — задача непростая, поскольку данные процессы существенно пересекаются на молекулярном уровне. В нашей работе для анализа процессов клеточного и репликативного старения были использованы данные из различных наборов: E-MTAB-4879 для клеточного старения и GSE130727 для репликативного старения. Каждый из них содержал разные типы клеток, что повлияло на результаты и акцентировало внимание на разности генов, участвующих в этих процессах.

Для сравнения профилей клеточного старения (мезенхимные стволовые клетки) и репликативного старения (диплоидные фибробласты легких) были проанализированы данные из экспериментов E-MTAB-4879 и GSE130727.

В частности, при рассмотрении измененных генов, уровень экспрессии которых понизился, были обнаружены общие процессы, такие как пути сигнальных каскадов, ассоциированных с рецепторами, и метаболизм холестерина. В числе самых снижающихся генов оказались CXCL6 и IL1B, участвующие в воспалительных реакциях, что подтверждает роль хронического воспаления в старении.

Среди генов, уровень экспрессии которых увеличился, наибольшую представленность имели процессы, связанные с биосинтезом глицеролипидов и регуляцией транспорта ионов. Это подчеркивает важность метаболических процессов и регуляции клеточной морфологии в процессе старения.

Сравнение представленных генов показало значительные изменения в экспрессии генов-супрессоров опухолей, что указывает на возможную связь между старением и повышенным риском онкогенеза. Также были выявлены гены, связанные с разрушением внеклеточного матрикса и внеклеточной структурой, что может указывать на структурные изменения в тканях, происходящие с возрастом.

При сопоставлении данных также были выявлены микроРНК, влияющие на экспрессию генов, связанных со старением. Например, среди них hsa-мир-335-5p и hsa-мир-106a-5p, которые играют значимую роль

в регуляции генов, ассоциированных с сохранением клеточной структуры и метаболизма.

Эти результаты подчеркивают сложность и многогранность процессов старения. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы детально изучить молекулярные механизмы, лежащие в основе клеточного и репликативного старения, и определить потенциал терапевтических стратегий для борьбы с возрастными заболеваниями. Стратегии, направленные на замедление или обращение этих процессов, могут оказаться ключом к улучшению качества жизни стареющей популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В датасете **E-MTAB-4879** (клеточное старение) (7724 гена) с датасетом **GSE130727** (репликативное старение) (22 946 генов) совпало 7275 генов, **снизивших свой уровень** экспрессии. После фильтрации по параметру $FC < 0,5$ (больше чем наполовину) в группе осталось 1342 гена. Среди 1342 генов самыми распространенными процессами оказались GO:0007186 G protein-coupled receptor signaling pathway, GO:0008203 Cholesterol metabolic process, GO:0019221 Cytokine-mediated signaling pathway. Из топ-15 генов 10 играют разнообразные роли в процессах клеточного и репликативного старения. CXCL6 и IL1B участвуют в воспалительных реакциях, которые могут ускорять старение клеток за счет хронического воспаления. KCNK3, кодирующий калиевый канал, может влиять на старение через контроль мембранного потенциала и гомеостаза. MLC1, SHISA2, и TAF5A связаны с функциями головного мозга и могут способствовать старению через нейродегенеративные изменения. NOXA6 и SLITRK6 участвуют в развитии и дифференцировке клеток, что может влиять на старение через эти пути. CRNBP и CSMD1 могут влиять на старение через метаболические и иммунные пути, связанные с хроническим воспалением и нейродегенерацией.

При фильтрации с двойным условием из списка 1342 генов для анализа нкРНК попало 326 генов, из которых платформой mirnet.ca было распознано 143 гена. Среди микроРНК, встречающихся в списке генов, понизивших свой уровень экспрессии, есть hsa-mir-335-5p, hsa-mir-106b-5p, hsa-mir-20a-5p и hsa-mir-106a-5p. По литературным данным, они связаны со старением. hsa-mir-192-5p, hsa-mir-215-5p, hsa-mir-20b-5p являются онкогенными. hsa-mir-92a-3p отвечает за изменения в соединительной ткани.

В группе генов, **повысивших свой уровень** экспрессии, совпало 5059 генов. После фильтрации по параметру $FC > 2$ (больше чем в два раза) в группе осталось 1673 гена. Среди 1673 генов самыми распространенными процессами оказались GO:0045017 Glycerolipid biosynthetic process, GO:0008202 Steroid metabolic process, GO:0110053 Regulation of actin filament organization, GO:0043269 Regulation of ion transport, GO:1901135 Carbohydrate derivative metabolic process, GO:0045765 Regulation

of angiogenesis и GO:0061041 Regulation of wound healing. Топ-15 генов играют разнообразные роли в процессах клеточного и репликативного старения. SERPINB7, LBP, ACKR участвуют в иммунных реакциях и воспалении. PDK4 и SLC28A3 — в регуляции метаболизма и энергетического баланса. OSTN, GDF6 — в развитии и старении скелета. PNMA2 и NPAS3 участвуют в нейронных функциях и нейродегенерации. CCND2 — в регуляции клеточного цикла и деления. TMEM229B, CCDC81 — в структурной организации и транспорте молекул. TENT5C — в белковом гомеостазе и синтезе белка. MMP3 участвуют в разрушении внеклеточного матрикса и тканевом старении. GCNT4 — в гликозилировании белков и клеточных сигнальных путях.

При фильтрации с двойным условием из списка 1673 генов для анализа нкРНК попало 352 гена, из которых платформой mirnet.ca было распознано 194 гена. Среди микроРНК, встречающихся только в списке генов, повысивших свой уровень экспрессии, есть hsa-mir-30b-3p, hsa-mir-98-5p и hsa-mir-20a-5p, отвечающие за онкогенез, hsa-mir-149-3p и hsa-mir-1827, участвующие в процессе остеогенеза и развитии патологии соединительной ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Источники финансирования отсутствуют.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарности. Благодарность журналу «Проблемы геронауки» за возможность публикации статьи «Сравнение клеточного и репликативного старения»

ORCID АВТОРОВ:

Арбатский М.С. — 0000-0003-4188-1898

Баландин Д.Е. — 0009-0008-6274-5602

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Casella G., Munk R., Kim K.M., Piao Y, De S., Abdelmohsen K., Gorospe M. Transcriptome signature of cellular senescence. *Nucleic Acids Res.* 2019 Aug 22;47(14):7294-7305. doi: 10.1093/nar/gkz555. Erratum in: *Nucleic Acids Res.* 2019 Dec 2;47(21):11476. doi: 10.1093/nar/gkz879
2. Peffers M.J., Liu X., Clegg P.D. Age-related changes in mesenchymal stem cells identified using a multi-omics approach. *Eur Cell Mater.* 2016;30:136-159
3. Olivieri F., Rippo M.R., Procopio A.D., Fazioli R. MicroRNAs linking inflamm-aging, cellular senescence, and cancer. *Ageing Res Rev.* 2013 Dec;12(4):1056-1068
4. Zalewski D.P., Pawlak A., Damasiewicz-Bodzek A., et al. Dysregulations of MicroRNA and Gene Expression in Chronic Venous Disease. *J Clin Med.* 2020 May;9(5):1251
5. Xi X., Chu Y., Liu N., et al. Joint bioinformatics analysis of underlying potential functions of hsa-let-7b-5p and core genes in human glioma. *J Transl Med.* 2019 Apr 17;17(1):129. doi: 10.1186/s12967-019-1882-7
6. Wu F., Mo Q., Wan X., Dan J., Hu H. NEAT1/hsa-mir-98-5p/ MAPK6 axis is involved in non-small-cell lung cancer development. *J Cell Biochem.* 2019 Mar;120(3):2836-2846. doi: 10.1002/jcb.26442
7. Zhu S., Peng W., Li X., et al. miR-1827 inhibits osteogenic differentiation by targeting IGF1 in MSMSCs. *Sci Rep.* 2017 Apr 7;7:46136. doi: 10.1038/srep46136

АССОЦИАЦИИ ИФР-1 И ИФРСБ-3 СО СТАРЕНИЕМ И РАЗВИТИЕМ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI: 10.37586/2949-4745-3-2024-131-140

УДК: 616-092.11

Ильющенко А.К.^{ID*}, Мачехина Л.В.^{ID}, Мельницкая А.А.^{ID}, Стражеско И.Д.^{ID}

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку Ильющенко А.К. E-mail: Ilyushchenko_ak@rgnkc.ru

Резюме

Старение представляет собой биологический процесс, который затрагивает множество систем организма и сопровождается изменениями на молекулярном, клеточном и физиологическом уровнях. Одним из ключевых элементов в изучении старения является определение роли инсулиноподобных факторов роста (ИФР) и инсулиноподобных связывающих белков (ИФРСБ). ИФР, в частности ИФР-1, играют важную роль в регуляции клеточного роста, метаболизма и апоптоза. ИФРСБ, в особенности ИФРСБ-3, регулируют биодоступность ИФР, связывая их и модулируя их взаимодействие с рецепторами. В данной статье рассматриваются преимущественно механизмы действия ИФР-1 и ИФРСБ-3, а также данные клинических исследований, изучающих их роль в процессе старения, долголетию и развитии возраст-ассоциированных заболеваний. Для исследования связи ИФР и ИФРСБ с процессами старения был проведен поиск по базам статей Scopus и PubMed. Были отобраны фундаментальные и клинические исследования, опубликованные преимущественно в период с 2010 по 2024 год. Поиск проводился по ключевым словам «инсулиноподобные факторы роста», «инсулиноподобные связывающие белки», «старение», «возраст-ассоциированные заболевания».

Ключевые слова: инсулиноподобные факторы роста; инсулиноподобные связывающие белки; старение; возраст-ассоциированные заболевания.

Для цитирования: Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Мельницкая А.А., Стражеско И.Д. Ассоциации ИФР-1 и ИФРСБ-3 со старением и развитием возраст-ассоциированных заболеваний. Проблемы геронауки. 2024; 3(7): 131–140. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-131-140

ASSOCIATIONS OF IGF-1 AND IGFBP-3 WITH AGING AND THE DEVELOPMENT OF AGE-ASSOCIATED DISEASES

Ilyushchenko A.K.^{ID*}, Matchekhina L.V.^{ID}, Melnitskaia A.A.^{ID}, Strazhesko I.D.^{ID}

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

* Corresponding author Ilyushchenko A.K. E-mail: Ilyushchenko_ak@rgnkc.ru

Abstract

Aging is a complex biological process impacting various systems of the body, with changes occurring at molecular, cellular, and physiological levels. This review focuses on the role of insulin-like growth factors (IGFs) and insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) in aging process. IGF-1 is crucial for the regulation of cell growth, metabolism, and apoptosis, while IGFBP-3 modulates the bioavailability of IGFs by binding to them and influencing their receptor interactions. This article outlines the mechanisms of action of IGF-1 and IGFBP-3 and discusses clinical research findings on their significance in aging, longevity, and the development of age-associated diseases. A literature search was conducted using Scopus and PubMed databases, focusing on fundamental and clinical studies. The search utilized keywords such as «insulin-like growth factors», «insulin-like growth factor-binding proteins», «aging» and «age-associated diseases».

Keywords: insulin-like growth factors; insulin-like growth factor-binding proteins; aging, age-related disease.

For citation: Ilyushchenko A.K., Matchekhina L.V., Melnitskaia A.A., Strazhesko I.D. Associations of IGF-1 and IGFBP-3 with aging and the development of age-associated diseases. *Problems of Geroscience*. 2024; 3(7): 131–140. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-131-140

ВВЕДЕНИЕ

Белки семейства инсулиноподобных факторов роста (ИФР) являются белковыми анаболическими гормонами, структурно похожими на инсулин [1]. На долю ИФР-1 приходится около 90% циркулирующих ИФР человека, ИФР-1 является основным медиатором эффектов соматотропного гормона (СТГ). ИФР-2 участвует в регуляции клеточного роста и метаболизма, хотя его роль менее изучена. ИФР-1 продуцируется преимущественно в печени под влиянием СТГ, регуляция оси СТГ/ИФР осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. Белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста (ИФРСБ) представляют собой группу белков, которые модулируют активность ИФР-1. На сегодняшний день известно шесть различных ИФРСБ, каждый из которых обладает своими уникальными функциями и механизмами регуляции. ИФРСБ могут продлевать период циркуляции ИФР-1 в крови, предотвращая его распад, а также регулировать его доступность для рецепторов. ИФРСБ-3 является основным связывающим белком для ИФР-1 [2]. Регуляция оси ИФР/ИФРСБ представлена на рисунке 1.

С возрастом уровни ИФР-1 и ИФРСБ-3 меняются, что влияет на их молярное соотношение и, соответственно, на биологические эффекты. Высокие уровни ИФРСБ-3 могут снижать биодоступность ИФР-1, ограничивая его способность стимулировать клеточный рост и метаболические процессы. ИФР-1 циркулирует в тройном комплексе с ИФРСБ-3 и кислотолабильной субъединицей (ALS) [4, 5]. Этот комплекс

представляет собой форму хранения ИФР-1. Было установлено, что ALS представляет собой гликозилированный белок, его роль заключается в увеличении молекулярной массы комплекса ИФР-1/ИФРСБ-3, что приводит к увеличению периода полувыведения ИФР-1 [6, 7]. Несмотря на значительные достижения в понимании ролей ИФР-1, ИФРСБ-3 и их молярного соотношения, многие их эффекты в старении и развитии возраст-ассоциированных заболеваний остаются не до конца изученными.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИФР-1 И ИФРСБ-3

Экспрессия генов, кодирующих ИФР и ИФРСБ, регулируется множеством факторов, а уровни ИФР и ИФРСБ изменяются в зависимости от возраста, пола, статуса питания и наличия заболеваний [8]. ИФР и ИФРСБ могут подвергаться различным посттрансляционным модификациям, таким как фосфорилирование и гликозилирование, что влияет на их активность и стабильность. Эти модификации могут быть критически значимыми для их биологической функции и взаимодействия с рецепторами. Помимо транспортировки ИФР в кровотоке, ИФРСБ играют важную роль в интраклеточной среде в качестве регуляторов внутриклеточной передачи сигнала ИФР-1R. Действие ИФРСБ на поверхности клетки заключается в высокоаффинном связывании ИФР-1 или ИФР-2, предотвращающем доступ к рецептору [9]. ИФР и ИФРСБ играют ключевую роль в регуляции

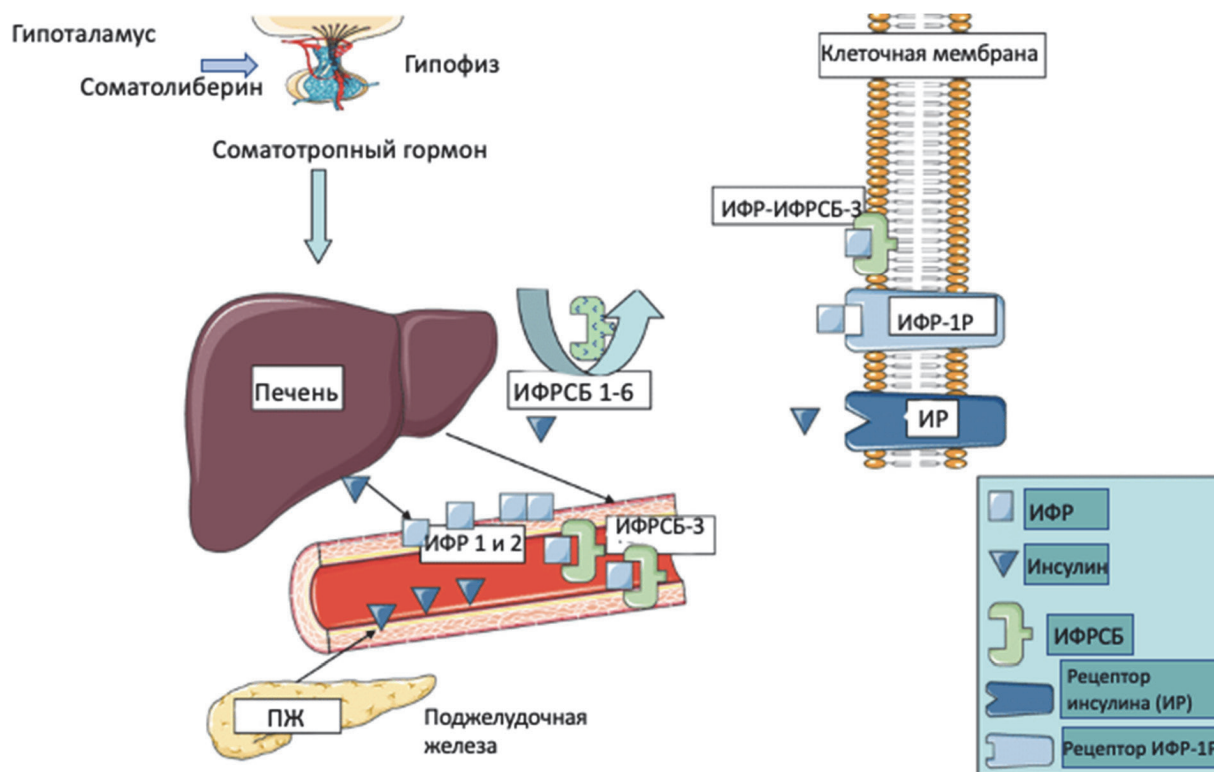


Рисунок 1. Регуляция оси ИФР/ИФРСБ, адаптировано из [3]

Комментарий к рисунку: СТГ поступает в печень, где стимулирует производство ИФР. ИФР-1 и ИФР-2 поступают в кровоток, где они в основном связаны с ИФРСБ. ИФР-1 может связываться со своим специфическим рецептором (ИФР-1Р), активируя внутриклеточные сигнальные пути. Также ИФР-1 может оказывать действие, связываясь с рецепторами инсулина. Рисунок по лицензии CC BY из Lauszus F. Fetal Growth and Renovascular Function. A Review on Pathophysiology in type 1 Diabetic Pregnancy, 2019. doi:10.13140/RG.2.2.18215.19360.

клеточного роста и метаболизма через активацию различных сигнальных путей, таких как PI3K/Akt и MAPK [10]. PI3K (фосфатидилинозитид-3-киназа) и Akt (также известная как протеинкиназа B) являются ключевыми компонентами одного из основных сигнальных путей, который регулирует множество клеточных процессов, включая рост, выживание, метаболизм и синтез белка. MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы) представляют собой семейство серин-треониновых протеинкиназ, которые играют важную роль в передаче сигналов от клеточной поверхности к ядру. Нарушения в регуляции этих сигнальных путей могут приводить к различным патологическим состояниям, связанным со старением, появлению возраст-ассоциированных заболеваний.

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ИФР И ИФРСБ В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Концентрации ИФР-1 и ИФРСБ-3 неодинаковы в течение жизни, что существенно влияет на их биологические эффекты [11]. Уровень ИФР-1 у плода начинает повышаться с 18 недель гестации и продолжает увеличиваться до 40 недель. Это увеличение связано с интенсивным ростом и развитием плода в утробе матери. В детском возрасте продолжается процесс увеличения концентрации ИФР-1 и ИФРСБ-3 до периода полового созревания, в который уровни достигают максимальных значений [12]. После завершения полового созревания уровни ИФР-1 и ИФРСБ-3 начинают

снижаться. Это снижение продолжается на протяжении всей жизни человека и может влиять на процессы старения и возникновение возраст-ассоциированных заболеваний. Уровни ALS в меньшей степени зависят от возраста, чем ИФР-1 и ИФРСБ-3 [13]. Это может указывать на то, что ALS играет роль поддержания стабильности оси ИФР/ИФРСБ. Изменения концентраций ИФР-1 и ИФРСБ-3 на разных этапах жизни человека играют ключевую роль в регуляции роста, развития и скорости метаболических процессов. Высокие уровни ИФР и ИФРСБ в период гестации и полового созревания способствуют интенсивному росту и развитию, тогда как их снижение в зрелом возрасте может способствовать процессам старения и возникновению возраст-ассоциированных заболеваний. Тем не менее снижение активности оси СТГ/ИФР-1 может служить защитной реакцией для уменьшения риска онкологических заболеваний [14]. Понимание этих механизмов позволяет разрабатывать новые подходы к лечению и профилактике различных возраст-ассоциированных заболеваний с учетом оптимального уровня активности данной оси в конкретном клиническом случае.

СЛОЖНОСТИ ТРАНСЛЯЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ

Ось СТГ/ИФР-1/ИФРСБ-3 играет ключевую роль в регуляции роста и метаболизма как у человека,

так и у млекопитающих. У млекопитающих ИФР-1 и ИФР-2 связываются с 6 структурно связанными белками (ИФРСБ-1 — ИФРСБ-6), что делает регуляцию оси схожей с регуляцией у человека [15]. У других видов количество ИФРСБ может варьироваться; например, у кур отсутствуют ИФРСБ-4 и -6, тогда как у рыб может быть до 4 изоформ каждого ИФРСБ в процессе дупликации генома [16, 17]. Многие беспозвоночные имеют большее количество инсулиноподобных пептидов, например, геном *Caenorhabditiselegans* содержит около 40 ИФРСБ, а геном *Drosophilamelanogaster* содержит 8 ИФРСБ. Несмотря на то что основные механизмы регуляции схожи с таковыми у человека, существуют важные различия. Животные модели, такие как мыши и крысы, широко используются для изучения оси ИФР/ИФРСБ из-за их генетической и физиологической схожести с человеком. Однако генетические мутации и полиморфизмы в генах, связанных с ИФР, могут существенно влиять на биологические эффекты. Например, полиморфизмы гена рецептора ИФР-1Р связаны с различными физиологическими изменениями и продолжительностью жизни у различных видов животных [18]. Карликовые мыши и крысы, у которых снижена активность оси СТГ/ИФР-1, живут дольше своих обычных сородичей [19]. Это связано с тем, что снижение активности ИФР-1 приводит к снижению скорости метаболизма и уменьшению риска возрастных заболеваний, таких как онкологические заболевания и сахарный диабет. Также влияние эпигенетических механизмов может различаться, что приводит к разной экспрессии генов ИФР и ИФРСБ и, соответственно, к различиям в биологических эффектах оси ИФР у человека и животных. Животные модели не всегда адекватно отражают патогенез человеческих заболеваний. Например, многие модели рака у животных не полностью воспроизводят сложность и гетерогенность опухолей человека [20]. Создание генетически модифицированных животных моделей с нокаутом или сверхэкспрессией генов ИФР и ИФРСБ позволяет детально изучать их функции и взаимодействия. Эти модели могут предоставить ценные данные для понимания механизмов заболеваний, связанных с дисрегуляцией оси ИФР/ИФРСБ у человека. Тем не менее трансляция результатов подобных исследований затруднена в связи с невозможностью проведения подобных исследований в клинической практике. Необходимы дополнительные исследования, учитывающие межвидовые различия и сложность человеческой биологии, чтобы обеспечить точные и эффективные терапевтические интервенции.

ИФР-1 И ДОЛГОЛЕТИЕ

Данные о роли системы СТГ/ИФР/ИФРСБ в регуляции продолжительности жизни человека противоречивы [21]. В исследовании Paolisso описано повышенное соотношение ИФР-1/ИФРСБ-3 в плазме у здоровых долгожителей по сравнению с пожилыми людьми [22]. Соотношение ИФР-1/ИФРСБ-3 у долгожителей (участников в возрасте более 100 лет)

в плазме было выше, чем у пожилых участников (75–99 лет). Были также получены данные о различиях в чувствительности к действию инсулина у пожилых людей и долгожителей. Исследователи предположили, что сохраненное действие инсулина у долгожителей может вызывать более оптимальную выработку ИФР-1, в то время как концентрация ИФРСБ-3 при этом снижается. *Invitro* было показано, что ИФР-1 может связываться с рецептором инсулина, но со сродством всего 1–5% по сравнению с инсулином [23]. Среди других возможных молекулярных механизмов ИФР-1 может улучшать действие инсулина за счет взаимодействия между путем передачи сигнала инсулина и путем передачи сигнала ИФР-1 [24, 25]. Наконец, в некоторых исследованиях сообщалось о появлении гибридных рецепторов инсулина/ИФР-1 [26, 27]. Эти рецепторы имеют большее сродство к ИФР-1, чем к инсулину, и поэтому для активации требуются более низкие уровни свободного ИФР-1, чем для инсулиновых рецепторов. *In vivo* наиболее убедительные данные о влиянии ИФР-1 на действие инсулина были получены в исследованиях по изучению метаболических эффектов введения рекомбинантного человеческого ИФР-1 (рКИФР-1). В исследовании Hussain продемонстрировано, что 5-дневная инфузия рКИФР-1 увеличивала как концентрацию, так и чувствительность к инсулину у здоровых добровольцев [28]. Инсулин повышает биодоступность ИФР-1, поскольку он увеличивает концентрацию ИФР-1, не влияя на концентрацию ИФРСБ-3 в плазме [29]. Таким образом, конечным эффектом является увеличение молярного соотношения ИФР-1/ИФРСБ-3 в плазме.

Не во всех исследованиях старения человека были получены схожие результаты, в исследовании Agai описаны относительно низкие уровни ИФР-1 в сыворотке крови японских долгожителей [30]. Результаты могут указывать на то, что даже в очень пожилом возрасте продолжается возраст-ассоциированное снижение ИФР-1. Тем не менее долгожители данного исследования с более низким уровнем ИФР-1 имели хуже когнитивный статус. В регуляции оси ИФР играют роль как генетические, так и эпигенетические факторы. В Лейденском исследовании долголетия участвовала 421 семья, состоящая как минимум из двух долгоживущих братьев и сестер европеоидной расы, их потомков и партнеров в качестве контрольной группы. В этих группах глюкоза и инсулин в сыворотке были биомаркерами здорового старения (низкие уровни глюкозы и инсулина считались здоровыми) [31, 32]. У долгожителей с самым низким соотношением циркулирующих ИФР-1/ИФРСБ-3 наблюдалась лучшая выживаемость. Потомки демонстрировали лучшую чувствительность к инсулину по сравнению с их партнерами, в то время как в обеих группах наблюдались одинаковые уровни ИФР-1 и ИФРСБ-3 в сыворотке крови натошак. Перекрестное взаимодействие между инсулином и ИФР-1 в печени играет важную роль в регуляции метаболических процессов и клеточного роста. В Лейденском исследовании долгожителей разделили на группы в соответствии с их уровнями

ИФР-1, ИФРСБ-3 и молярным соотношением ИФР-1/ИФРСБ-3. В данном исследовании также оценивалось функциональное состояние по шкалам инструментальной активности повседневной жизни (IADL). По сравнению с другими группами долгожители с самым высоким соотношением ИФР-1/ИФРСБ-3 имели более высокие баллы по IADL. Результаты свидетельствуют о том, что ось ИФР-1/ИФРСБ-3 связана с повышением выживаемости и лучшим функциональным состоянием у долгожителей из Лейденского исследования. В исследовании Milman, напротив, было показано, что низкие уровни ИФР-1 предсказывают лучшую выживаемость у долгожителей [33]. Противоречивые результаты оценки уровня ИФР-1/ИФРСБ-3 у долгожителей, вероятно, отражают сложность системы ИФР-1 и этнические различия в участвующих популяциях. Кроме того, долгожители часто сравнивают с контрольной группой более молодого возраста. Таким образом, в большинстве исследований было невозможно сделать вывод, связаны ли различия ИФР-1 между обеими группами с разной продолжительностью жизни или отражают физиологическое возрастное снижение ИФР-1.

Потомки долгожителей представляют собой еще одну интересную модель для определения важных факторов, влияющих на человеческое долголетие и здоровое старение. Данные мировых исследований позволяют предположить, что потомки долгожителей здоровее представителей тех же демографических когорт и биологически (эпигенетически) моложе своего хронологического возраста [34, 35]. Эти исследования показывают, что родственники долгожителей имеют более высокую вероятность жить дольше и реже иметь возраст-ассоциированные заболевания [36, 37]. Изучение потомков долгожителей имеет важное преимущество, заключающееся в наличии подходящей демографически подобранной контрольной группы. В нескольких исследованиях ось ИФР-1/инсулин была охарактеризована у потомков долгожителей и соответствующей контрольной группы. В исследовании Vitale оценили биологическую активность циркулирующего ИФР-1, измеренную с помощью анализа активации киназного рецептора ИФР-1 у долгожителей, потомков долгожителей и потомков контрольной группы. У долгожителей и их потомков была относительно более низкая биологическая активность циркулирующего ИФР-1 по сравнению с контрольной группой. Интересно, что биоактивность ИФР-1 у потомков долгожителей обратно пропорциональна чувствительности к инсулину [34]. В исследовании Suh оценивали уровни ИФР-1 в сыворотке у потомков евреев-ашкенази долгожителей и у контрольной группы того же возраста [38]. У потомков женщин-долгожителей уровень ИФР-1 в сыворотке был на 35% выше, чем у контрольной группы. Исследователи предположили, что разница может представлять собой компенсаторную реакцию на снижение передачи сигналов рецептора ИФР-1.

В подтверждение потенциальной роли системы СТГ/ИФР-1/инсулин в долголетии человека проведено

множество генетических исследований. Было идентифицировано несколько генетических локусов, связанных с циркулирующими уровнями ИФР-1 и ИФРСБ-3, потенциально способными влиять на старение [39]. Полногеномный анализ, проведенный среди долгожителей и представителей более молодой популяции (моложе 60 лет), показал четкую связь между генетическими вариациями генов, участвующих в регуляции оси инсулин/ИФР-1, и продолжительностью жизни человека [40]. В проспективном исследовании Heemst женщины с генетическим профилем, ассоциированным со снижением сигнальной активности оси инсулин/ИФР-1, имели большую продолжительность жизни [41]. ИФРСБ-3 играет важную роль в регуляции старения. В полногеномном исследовании среди китайских долгожителей полиморфизм гена ИФРСБ-3 ассоциируется с долголетием [42]. Снижение уровня ИФРСБ-3 способствует активации сигнального пути PI3K/Akt/mTOR под воздействием ИФР-1 в процессе старения клеток, что предполагает, что ИФРСБ-3 может играть ключевую роль в старении и служить важным маркером старения.

АССОЦИАЦИИ ИФР-1 И ИФРСБ-3 С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Множество клинических исследований подтверждает влияние оси ИФР/ИФРСБ на прогрессирование онкологических заболеваний (рис. 2). Активация оси ИФР/ИФРСБ стимулирует рост клеток, пролиферацию, выживание и метастазирование через активацию основных молекулярных путей [44].

Клинические исследования также показали, что сниженные уровни ИФРСБ-3 связаны с высокой вероятностью возникновения онкологических заболеваний, и именно снижение уровня ИФРСБ-3, а не увеличение ИФР-1, может запускать развитие данной группы заболеваний [45]. ИФРСБ-3 взаимодействует с ретиноидным X-рецептором (RXR α), который играет роль в регуляции других ядерных рецепторов, таких как рецептор ретиноевой кислоты (RAR), рецептор витамина D (VDR) и рецептор, активируемый пролифераторомпероксисом (PPAR γ) [46]. Это взаимодействие делает ИФРСБ-3 потенциальным регулятором транскрипции, влияющим на рост и дифференцировку клеток. ИФРСБ-3 может индуцировать апоптоз через каспазы-8 и -9, а также через взаимодействие с рецепторами TMEM219 и LRP1. В некоторых системах он действует совместно с другими агентами, такими как химиотерапевтические препараты. Существуют данные о том, что ИФРСБ-3 участвует в репарации двуцепочечных разрывов ДНК, взаимодействуя с EGFR и ДНК-зависимой протеинкиназой [47, 48].

Таким образом, ИФРСБ-3 играет многофункциональную роль в различных биологических процессах, репарации ДНК и аутофагии.

ИФРСБ-3 участвует в развитии различных типов рака, таких как рак легких, плоскоклеточный рак

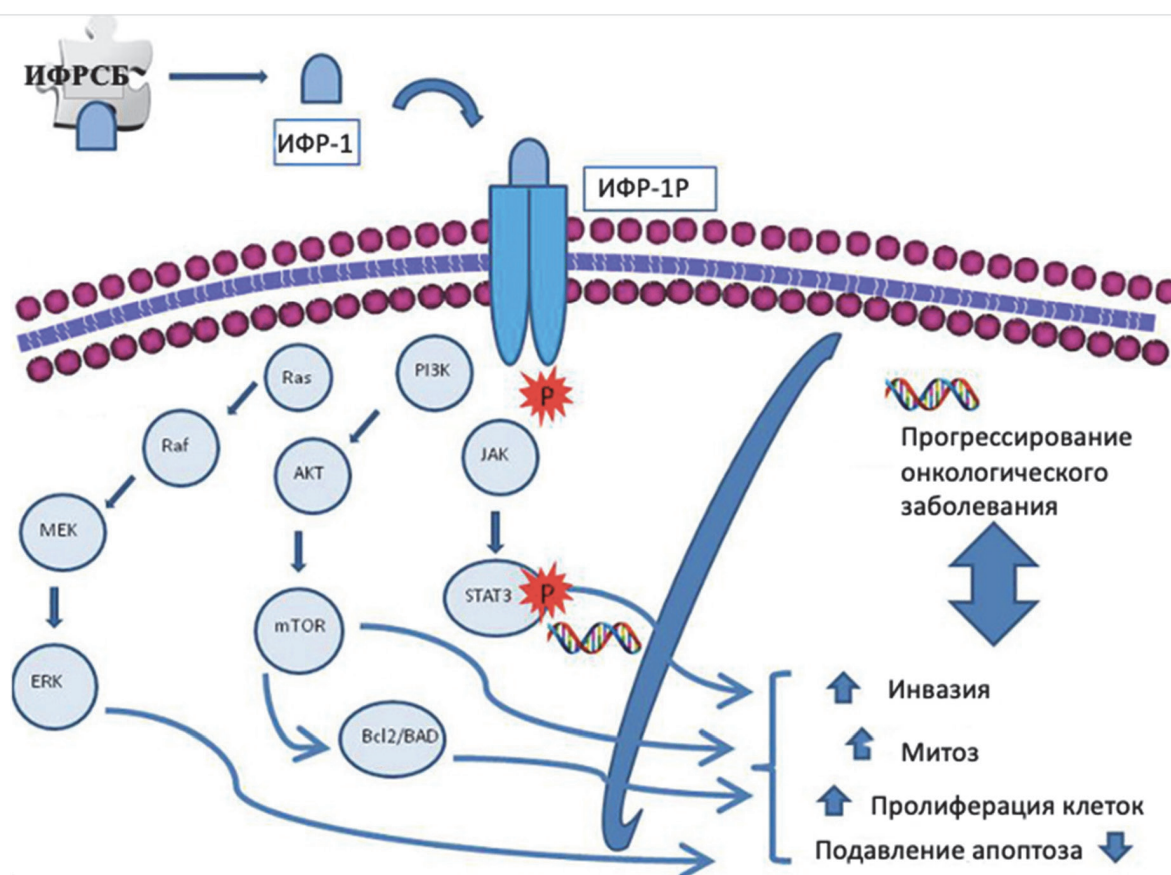


Рисунок 2. Роль оси ИФР/ИФРСБ в прогрессировании онкологических процессов. Рисунок по лицензии CC BY из Ianza A, Sirico M, Bernocchi O, et al. Role of the IGF-1 Axis in Overcoming Resistance in Breast Cancer. Front Cell Dev Biol. 2021;9:641449. doi:10.3389/fcell.2021.641449

Комментарий к рисунку:

- PI3K (фосфатидилинозитид-3-киназа) — фермент, который участвует в сигнальной передаче, регулирующей рост, метаболизм и выживание клеток.
- JAK (тирозинкиназа) участвует в передаче сигналов от рецепторов цитокинов к ядру клетки, инициируя сигнальные пути роста и иммунного ответа.
- STAT3 (сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT) участвует в регуляции экспрессии генов, связанных с ростом клеток и воспалительными процессами.
- RAF (представитель семейства серин-треониновых протеинкиназ) активирует каскад сигнальных белков, ответственных за рост и дифференцировку клеток.
- MEK — промежуточная киназа в MAPK пути (митоген-активируемые протеинкиназы).
- ERK (киназа, регулируемая внеклеточными сигналами) участвует в регуляции роста клеток и их выживания через активацию генов в ядре клетки.
- AKT (протеинкиназа B) — центральный компонент в пути PI3K, регулирует метаболизм, рост и выживание клеток.
- mTOR (киназа, мишень рапамицина) регулирует клеточный метаболизм, рост и пролиферацию.
- BCL2 — антиапоптотический белок, предотвращающий клеточную смерть.
- BAD — проапоптотический белок, который активирует апоптоз.

головы и шеи, рак груди, плоскоклеточная карцинома полости рта, хондросаркома, аденокарцинома предстательной железы. Клинические исследования показали, что сниженный уровень ИФРСБ-3 связан с высокой вероятностью возникновения мелкоклеточного рака легких. ИФРСБ ингибирует ангиогенез опухоли и рост при немелкоклеточном раке легких и плоскоклеточной карциноме головы и шеи [49]. Снижение уровня ИФРСБ-3 приводит к высвобождению ингибитора сигнального пути Wnt (сигнального пути, регулирующего гомеостаз тканей) и увеличению экспрессии Cullin-7 (белка, играющего роль в регуляции убиквитин-протеасомной системы) [50]. Эти функции ИФРСБ-3 делают его важной мишенью для

исследований и потенциальной терапевтической интервенции онкологических заболеваний.

АССОЦИИИ ИФР-1 И ИФРСБ-3 С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Исследования взаимосвязи ИФР и ИФРСБ с когнитивными функциями привлекают все больше внимания ученых. ИФР-1 и ИФР-2 играют важную роль в поддержании нейропластичности и когнитивного здоровья, ИФРСБ-3 также участвует в регуляции этих процессов. Используя данные британской когорты, авторы исследования Salzmann изучали ассоциации ИФР-1, ИФР-2 и ИФРСБ-3 (измеренные в возрасте

53 и 60–64 лет) с когнитивными показателями в возрасте 60–64 лет и 69 лет (тест на запоминание слов (WLT) и визуальный поиск букв (VLS) и когнитивным состоянием в возрасте 69–71 года (когнитивный экзамен Эдденбрука III (ACE-III), а также оценивали показатели нейровизуализации [51]. Более высокие уровни ИФР-1 и ИФР-2 в возрасте 53 лет были связаны с более высокими показателями ACE-III, соотношение ИФР-1/ИФРСБ-3 в возрасте 60–64 лет было отрицательно ассоциировано с показателями VLS в возрасте 69 лет. Подобные результаты авторы объясняют тем, что ИФРСБ-3 влияет на когнитивные функции независимо от ИФР-1, была показана роль ИФРСБ в пролиферации и выживании клеток мозга [9, 17]. Оценка уровней ИФР-1, ИФРСБ-3 и их соотношения в крови может быть полезна для мониторинга когнитивного статуса и прогнозирования риска когнитивных нарушений. В исследовании Wennberg изучались связи между показателями в сыворотке ИФР-1, ИФРСБ-3 и соотношения ИФР-1/ИФРСБ-3 с когнитивными функциями у 1320 участников в возрасте 50–95 лет без когнитивных нарушений, включенных в исследование старения клиники Майо [52]. Среди женщин более высокие уровни соотношения ИФР-1 и ИФРСБ-3 были связаны с лучшими показателями внимания, визуально-пространственной и глобальной когнитивной сфер. ИФРСБ-3 проявляет пролиферативные и антипролиферативные эффекты как через ось ИФР-1/ИФРСБ-3, так и независимо от ИФР-1, его роль в функционировании и познании еще не полностью выяснена.

АССОЦИИИ ИФР-1 И ИФРСБ-3 С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

ИФР-1, полипептидный гормон, структурно и функционально похожий на инсулин, проявляет ряд эффектов, которые могут потенциально снижать

риск сахарного диабета 2 типа (СД2) [53, 54]. ИФР-1 увеличивает поглощение глюкозы, а функциональная инактивация рецептора ИФР-1 в скелетных мышцах мышц приводит к развитию резистентности к инсулину и диабету [55]. В исследовании Rajpathak получили данные о положительной связи между циркулирующим уровнем ИФРСБ-3 и риском СД2 у женщин в Соединенных Штатах [56]. В проспективном исследовании высокий уровень ИФРСБ-3 был положительно связан с риском СД2. Кроме того, наблюдалось снижение риска СД2 у лиц с более низким соотношением ИФР-1/ИФРСБ-3, тогда как связь между ИФР-1 и риском СД2 не была статистически значимой. Эти данные указывают на роль ИФРСБ-3 в риске развития СД2, которая не зависит от ИФР-1. Таким образом, мониторинг уровней данных маркеров может быть полезен для оценки риска СД2 и разработки новых терапевтических стратегий, направленных на профилактику и лечение нарушений углеводного обмена.

АССОЦИИИ ИФР-1 И ИФРСБ-3 С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОСТНО- МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

Доказано многофакторное анаболическое влияние оси ИФР/ИФРСБ на костную систему (рис. 3). Ось ИФР/ИФРСБ может оказывать влияние на костную ткань за счет эффектов циркулирующего ИФР-1 как в свободной форме, так и в комплексе с ИФРСБ, в том числе в тройном комплексе с ALS. Кроме того, анаболический эффект может достигаться за счет места продуцируемого ИФР-1 в костной ткани. ИФР-1 действует на костную ткань как аутокринно, так и паракринно, стимулируя рост и ремоделирование структурных компонентов кости [58].

Существуют данные о том, что высокий уровень ИФРСБ-3 может быть ассоциирован с уменьшением

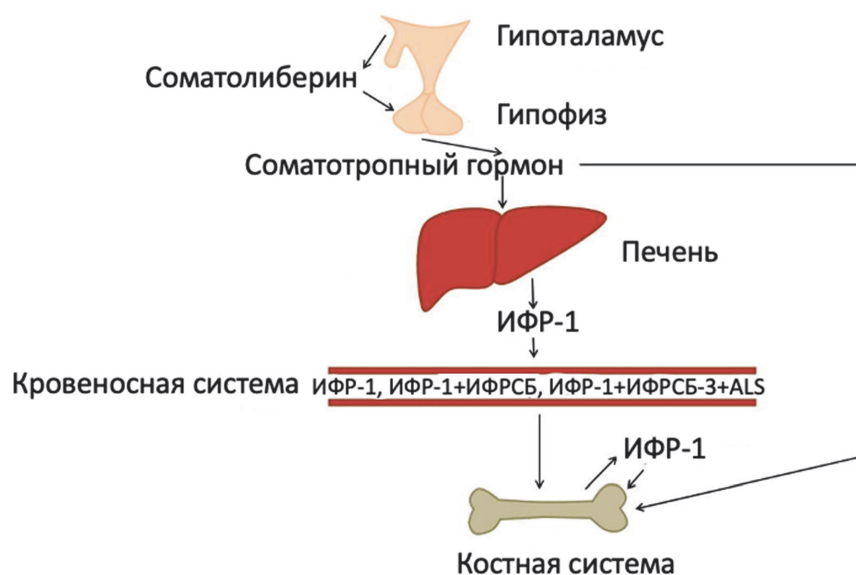


Рисунок 3. Влияние оси ИФР/ИФРСБ на костную систему. Рисунок по лицензии CC BY из Lindsey RC, Mohan S. Skeletal effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I therapy. Mol Cell Endocrinol. 2016;432:44-55. doi:10.1016/j.mce.2015.09.017.

мышечной массы. В исследовании Elloimi пришли к выводу, что ИФРСБ-3 может ухудшать миогенез и усиливать деградацию мышечного белка, что является основной характеристикой мышечного истощения, путем ингибирования сигнального пути ИФР-1 [59]. В исследовании Shi были выявлены более высокие уровни ИФРСБ-3 у женщин с остеопорозом по сравнению со здоровой контрольной группой [60]. Будущие исследования должны фокусироваться на углубленном изучении молекулярных механизмов, через которые ИФРСБ-3 влияет на мышечный и костный метаболизм, для разработки новых терапевтических подходов, направленных на профилактику и лечение возраст-ассоциированных заболеваний, таких как саркопения и остеопороз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение уровней ИФР-1 связано с уменьшением способности к регенерации и пролиферации тканей, что может способствовать развитию хронических возраст-ассоциированных заболеваний. Понимание роли ИФР и ИФРСБ в процессах старения открывает новые перспективы для разработки методов ранней диагностики и лечения возрастных патологий. Дальнейшие исследования также могут способствовать улучшению стратегий по профилактике возрастных изменений и повышению продолжительности здоровой жизни. Однако существуют трудности, связанные с использованием ИФР-1 как биомаркера старения, включая вариабельность уровней ИФР-1 в зависимости от генетических факторов, образа жизни и наличия хронических заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3, при которых достигается баланс между замедлением процессов старения и минимизацией рисков развития онкологических заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке программы «Приоритет 2030».

Acknowledgments. This work was carried out with financial support from the Priority 2030 programme.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Ильющенко А.К. — разработка дизайна статьи, сбор и интерпретация данных, написание итоговой версии статьи.

Мачехина Л.В. — разработка дизайна статьи, интерпретация данных, написание текста статьи.

Мельницкая А.А. — сбор и интерпретация данных.

Стражеско И.Д. — разработка дизайна статьи, интерпретация данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ORCID АВТОРОВ:

Ильющенко А.К. — 0000-0002-3544-5347

Мачехина Л.В. — 0000-0002-2028-3939

Мельницкая А.А. — 0009-0009-0858-2053

Стражеско И.Д. — 0000-0002-3657-0676

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dorandish S., Devos J., Clegg B., et al. Biochemical determinants of the IGFBP-3-hyaluronan interaction. *FEBS Open Bio.* 2020;10(8):1668-1684. doi: 10.1002/2211-5463.12919
2. Shen Y., Zhang J., Zhao Y., et al. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2015;174(4):419-427. doi: 10.1007/s00431-014-2406-3
3. Lauszus F. Fetal Growth and Renovascular Function. A Review on Pathophysiology in type 1 Diabetic Pregnancy, 2019. doi: 10.13140/RG.2.2.18215.19360
4. Lepenies J., Wu Z., Stewart P.M., Strasburger C.J., Quinkler M. IGF-1, IGFBP-3 and ALS in adult patients with chronic kidney disease. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(2):93-100. doi: 10.1016/j.ghir.2009.10.002
5. Baxter R.C. Endocrine and cellular physiology and pathology of the insulin-like growth factor acid-labile subunit. *Nat Rev Endocrinol.* 2024;20(7):414-425. doi: 10.1038/s41574-024-00970-4
6. Arosio M., Garrone S., Bruzzi P., Faglia G., Minuto F., Barreca A. Diagnostic value of the acid-labile subunit in acromegaly: evaluation in comparison with insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein-1, -2, and -3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1091-1098. doi: 10.1210/jcem.86.3.7288
7. Baxter R.C. Characterization of the acid-labile subunit of the growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):265-272. doi: 10.1210/jcem-67-2-265
8. Baxter R.C. Signaling Pathways of the Insulin-like Growth Factor Binding Proteins. *Endocr Rev.* 2023;44(5):753-778. doi: 10.1210/edrev/bnad008
9. Mani A.M., Fenwick M.A., Cheng Z., Sharma M.K., Singh D., Wathes D.C. IGF1 induces up-regulation of steroidogenic and apoptotic regulatory genes via activation of phosphatidylinositol-dependent kinase/AKT in bovine granulosa cells. *Reproduction.* 2010;139(1):139-151. doi: 10.1530/REP-09-0050
10. Ghafouri-Fard S., Abak A., Mohaqiq M., Shoorei H., Taheri M. The Interplay Between Non-coding RNAs and Insulin-Like Growth Factor Signaling in the Pathogenesis of Neoplasia. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:634512. doi: 10.3389/fcell.2021.634512
11. Rudd B.T., Rayner P.H., Thomas P.H. Observations on the role of GH/IGF-1 and sex hormone binding globulin (SHBG) in the pubertal development of growth hormone deficient (GHD) children. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1986;279:164-169. doi: 10.1530/acta.0.112s164
12. Adams M.L. Differences Between Younger and Older US Adults With Multiple Chronic Conditions. *Prev Chronic Dis.* 2017;14:E76. doi: 10.5888/pcd14.160613
13. Juul A., Møller S., Mosfeldt-Laursen E., et al. The acid-labile subunit of human ternary insulin-like growth factor binding protein complex in serum: hepatosplanchnic release, diurnal variation, circulating concentrations in healthy subjects, and diagnostic use in patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(12):4408-4415. doi: 10.1210/jcem.83.12.5311
14. Majchrzak-Baczmańska D., Malinowski A. Does IGF-1 play a role in the biology of endometrial cancer? *Ginekolog Pol.* 2016;87(8):598-604. doi: 10.5603/GP.2016.0052
15. Nicholls A.R., Holt R.I. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1. *Front Horm Res.* 2016;47:101-114. doi: 10.1159/000445173

16. Allard J.B., Duan C. IGF-binding proteins: why do they exist and why are there so many? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:117. doi: 10.3389/fendo.2018.00117
17. Mazerbourg S., Monget P. Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins and IGFBP Proteases: A Dynamic System Regulating the Ovarian Folliculogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:134. doi: 10.3389/fendo.2018.00134
18. Song F., Zhou X.X., Hu Y., Li G., Wang Y. The Roles of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein Family in Development and Diseases. *Adv Ther*. 2021;38(2):885-903. doi: 10.1007/s12325-020-01581-x
19. Ruiz-Torres A., Soares de Melo Kirzner M. Ageing and longevity are related to growth hormone/insulin-like growth factor-1 secretion. *Gerontology*. 2002;48(6):401-407. doi: 10.1159/000065507
20. Cai Q., Dozmorov M., Oh Y. IGFBP-3/IGFBP-3 Receptor System as an Anti-Tumor and Anti-Metastatic Signaling in Cancer. *Cells*. 2020;9(5):1261. doi: 10.3390/cells9051261
21. Vitale, Giovanni & Pellegrino, Giuseppe & Vollery, Maria & Hofland, Leo. (2019). ROLE of IGF-1 System in the Modulation of Longevity: Controversies and New Insights From a Centenarians' Perspective. *Frontiers in Endocrinology*. 10. 27. doi: 10.3389/fendo.2019.00027
22. Paolisso G., Ammendola S., Del Buono A., et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action, and cognitive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(7):2204-2209. doi: 10.1210/jcem.82.7.4087
23. Orskov H. Somatostatin, growth hormone, insulin-like growth factor-1, and diabetes: friends or foes? *Metabolism*. 1996;45(8 Suppl 1):91-95. doi: 10.1016/s0026-0495(96)90094-3
24. Moses A.C., Young S.C., Morrow L.A., et al. 1996 Recombinant human insulin like growth factor I increases insulin sensitivity and improves glycemic control in type diabetes. *Diabetes*. 45:91-100
25. Skolnik E.Y., Lee C.H., Batzer A., et al. 1993 The SH2/SH3 domain containing protein GRB2 interacts with tyrosine-phosphorylated IRS1 and Shc: implications for insulin control of signalling. *EMBO J*. 12:1929-1936
26. Moxham C.P., Duronio V., Jacobs S. Insulin-like growth factor I receptor beta-subunit heterogeneity. Evidence for hybrid tetramers composed of insulin-like growth factor I and insulin receptor heterodimers. *J Biol Chem*. 1989;264(22):13238-13244
27. Guevara-Aguirre J., Bautista C., Torres C., et al. Insights from the clinical phenotype of subjects with Laron syndrome in Ecuador. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(1):59-70. doi: 10.1007/s11154-020-09602-4
28. Hussain M.A., Schmitz O., Mengel A., et al. 1993. Insulin like growth factor I stimulates lipid oxidation, reduces protein oxidation, and enhances insulin sensitivity in humans. *J Clin Invest*. 92:2249-2256
29. Brismar K., Fernquist-Forbes E., Wahren J., et al. 1994 Effect of insulin on the hepatic production of insulin like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3 and IGF-I in insulin dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 79:872-878
30. Arai Y., Hirose N., Yamamura K., et al. Serum insulin-like growth factor-1 in centenarians: implications of IGF-1 as a rapid turnover protein. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. (2001) 56:M79-82. doi: 10.1093/gerona/56.2.M79
31. Deelen J., van den Akker E.B., Trompet S., et al. Employing biomarkers of healthy ageing for leveraging genetic studies into human longevity. *Exp Gerontol*. (2016) 82:166-74. doi: 10.1016/j.exger.2016.06.013
32. van der Spoel E., Rosing M.P., Houwing-Duistermaat J.J., et al. Association analysis of insulin-like growth factor-1 axis parameters with survival and functional status in nonagenarians of the Leiden Longevity Study. *Aging* (2015) 7:596-63. doi: 10.18632/aging.100841
33. Milman S., Atzmon G., Huffman D.M., et al. Low insulin-like growth factor-1 level predicts survival in humans with exceptional longevity. *Aging Cell*. 2014;13(4):769-771. doi: 10.1111/ace.12213
34. Vitale G., Brugiotti M., Ogliari G., et al. Low circulating IGF-I bioactivity is associated with human longevity: findings in centenarians' offspring. *Aging* (2012) 4:580-89. doi: 10.18632/aging.100484
35. Horvath S., Pirazzini C., Bacalini M.G., et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging* (2015) 7:1159-70. doi: 10.18632/aging.100861
36. Bucci L., Ostan R., Cevenini E., et al. Centenarians' offspring as a model of healthy aging: a reappraisal of the data on Italian subjects and a comprehensive overview. *Aging (Albany, NY)*. (2016) 8:1-11. doi: 10.18632/aging.100912
37. Caselli G., Pozzi L., Vaupel J.W., et al. Family clustering in Sardinian longevity: a genealogical approach. *Exp Gerontol*. (2006) 41:727-36. doi: 10.1016/j.exger.2006.05.009
38. Suh Y., Atzmon G., Cho M.O., et al. Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2008) 105:3438-42. doi: 10.1073/pnas.0705467105
39. Teumer A., Qi Q., Nethander M., et al. Genomewide meta-analysis identifies loci associated with IGF-I and IGFBP-3 levels with impact on age-related traits. *Aging Cell*. 2017 Aug;16(4):898. doi: 10.1111/ace.12612
40. Deelen J., Uh H.W., Monajemi R., et al. Gene set analysis of GWAS data for human longevity highlights the relevance of the insulin/IGF-1 signaling and telomere maintenance pathways. *Age* (2013) 35:235-49. doi: 10.1007/s11357-011-9340-3
41. van Heemst D., Beekman M., Mooijaart S.P., et al. Reduced insulin/IGF-1 signalling and human longevity. *Aging Cell* (2005) 4:79-85. doi: 10.1111/j.1474-9728.2005.00148.x
42. He Y.H., Lu X., Yang L.Q., et al. Association of the insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) polymorphism with longevity in Chinese nonagenarians and centenarians. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(11):944-956. doi: 10.18632/aging.100703
43. Ianza A., Sirico M., Bernocchi O., et al. Role of the IGF-1 Axis in Overcoming Resistance in Breast Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:641449. doi: 10.3389/fcell.2021.641449
44. Ragavi R., Muthukumar P., Nandagopal S., et al. Epigenetics regulation of prostate cancer: Biomarker and therapeutic potential. *Urol Oncol*. 2023;41(8):340-353. doi: 10.1016/j.urolonc.2023.03.005
45. Song F., Zhou, XX., Hu, Y. et al. The Roles of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein Family in Development and Diseases. *Adv Ther* 38, 885-903 (2021). doi: 10.1007/s12325-020-01581-x
46. Schedlich L.J., Graham L.D., O'Han M.K., et al. Molecular basis of the interaction between IGFBP-3 and retinoid X receptor: role in modulation of RAR-signaling. *Arch Biochem Biophys*. 2007;465(2):359-369. doi: 10.1016/j.abb.2007.06.013
47. de Silva H.C., Lin M.Z., Phillips L., et al. IGFBP-3 interacts with NNO and SFPQ in PARP-dependent DNA damage repair in triple-negative breast cancer. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(10):2015-2030. doi: 10.1007/s00018-019-03033-4
48. Zeng Q., Mousa M., Nadukkandy A.S., et al. Understanding tumour endothelial cell heterogeneity and function from single-cell omics. *Nat Rev Cancer*. 2023;23(8):544-564. doi: 10.1038/s41568-023-00591-5
49. Choi Y.J., Park G.M., Rho J.K., et al. Role of IGF-binding protein 3 in the resistance of EGFR mutant lung cancer cells to EGFR-tyrosine kinase inhibitors. *PLoS One*. 2019 Mar 14;14(3):e0213984. doi: 10.1371/journal.pone.0213984
50. Baxter R.C. Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3): Novel ligands mediate unexpected functions. *J Cell Commun Signal*. 2013;7(3):179-189. doi: 10.1007/s12079-013-0203-9
51. Salzman A., James S.N., Williams D.M., et al. Investigating the Relationship Between IGF-I, IGF-II, and IGFBP-3 Concentrations and Later-Life Cognition and Brain Volume. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1617-1629. doi: 10.1210/clinem/dgab121
52. Wennberg A.M., Hagen C.E., Machulda M.M., et al. The association between peripheral total IGF-1, IGFBP-3, and IGF-1/IGFBP-3 and functional and cognitive outcomes in the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurobiol Aging*. 2018;66:68-74. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.017
53. Drogan D., Schulze M.B., Boeing H., et al. Insulin-Like Growth Factor 1 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3 in Relation to the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the EPIC-Potsdam Study. *Am J Epidemiol*. 2016;183(6):553-560. doi: 10.1093/aje/kwv188
54. Stuard W.L., Titone R., Robertson D.M. Tear Levels of IGFBP-3: A Potential Biomarker for Diabetic Nerve Changes

in the Cornea. *Eye Contact Lens*. 2020;46(5):319-325. doi: 10.1097/ICL.0000000000000700

55. Fernández A.M., Kim J.K., Yakar S., et al. Functional inactivation of the IGF-I and insulin receptors in skeletal muscle causes type 2 diabetes. *Genes Dev*. 2001;1515:1926-1934

56. Rajpathak S.N., He M., Sun Q., et al. Insulin-like growth factor axis and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2012;61(9):2248-2254. doi: 10.2337/db11-1488

57. Lindsey R.C., Mohan S. Skeletal effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I therapy. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;432:44-55. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.017

58. Khade D.M., Bhad W.A., Chavan S.J., Muley A., Shekokar S. Reliability of salivary biomarkers as skeletal maturity indicators: A systematic review. *Int Orthod*. 2023;21(1):100716. doi: 10.1016/j.ortho.2022.100716

59. Elloumi M., El Elj N., Zaouali M., et al. IGFBP-3, a sensitive marker of physical training and overtraining. *Br J Sports Med*. 2005;39(9):604-610. doi: 10.1136/bjsm.2004.014183

60. Shi X., Jiang J., Hong R., et al. Circulating IGFBP-3 and Interleukin 6 as Predictors of Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. *Mediators Inflamm*. 2023;2023:2613766. doi: 10.1155/2023/2613766

Исаев Р.И.^{1*}, Мхитарян Э.А.¹, Чердак М.А.¹, Василевская В.В.¹,
Мараховская Е.А.², Арбатский М.С.¹

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет),
Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Россия,
Москва

* Автор, ответственный за переписку Исаев Р.И. E-mail: isaev_r@rgnkc.ru

Резюме

Сон, являясь жизненно необходимой потребностью организма, связан со многими важными биологическими процессами. Старение — один из естественных биологических процессов, оказывающих влияние на все функции человеческого организма. Изучение связи между сном и старением вызывает оживленный интерес исследователей в последние годы. В статье обсуждаются современные взгляды о роли сна в процессах старения и его геропротективный потенциал. В статье приводятся данные по изучению влияния нарушения сна на ключевые признаки старения. Обсуждается влияние депривации сна, инсомнии и синдрома обструктивного апноэ сна на девять ключевых признаков старения, выделенных López-Otín С. и соавторами: нестабильность генома, укорочение теломер, потерю протеостаза, эпигенетические модификации, нарушение распознавания питательных веществ, дисфункцию митохондрий, истощение пула стволовых клеток, клеточное старение и изменение внутриклеточного взаимодействия. Также приводятся данные о сомнологических биомаркерах и их связи с индексом возраста мозга, затрагиваются вопросы влияния сна на формирование нейродегенеративных расстройств, в том числе болезни Альцгеймера. Один из разделов посвящен обзору данных литературы на тему значимости циркадных ритмов в развитии нейродегенерации и процессов старения. В качестве геропротективных методов рассматривается применение светотерапии и мелатонина. В заключении обсуждается актуальность развития геронтосомнологии.

Ключевые слова: сон; старение; геропротективные методы; депривация сна; инсомния; синдром обструктивного апноэ сна; ключевые признаки старения; старение мозга; болезнь Альцгеймера; циркадные ритмы; светотерапия; мелатонин; геронтосомнология.

Для цитирования: Исаев Р.И., Мхитарян Э.А., Чердак М.А., Василевская В.В., Мараховская Е.А., Арбатский М.С. Роль сна в процессах старения. *Проблемы геронауки*. 2024; 3(7): 141–153. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-141-153

THE ROLE OF SLEEP IN THE AGING PROCESSES

Isaev R.I.^{1*}, Mkhitarian E.A.¹, Cherdak M.A.¹, Vasilevskaya V.V.¹,
Marakhovskaya E.A.², Arbatskiy M.S.¹

¹ Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

* Corresponding author Isaev R.I. E-mail: isaev_ri@rgnkc.ru

Abstract

Sleep, being a fundamental requirement for the body's well-being, plays a crucial role in various essential biological processes. Aging is one of the natural biological processes that affects all functions of the human body. The relationship between sleep and aging has been a subject of significant interest of researchers in recent years. The article discusses modern views on the role of sleep in the aging processes and its geroprotective potential. The article provides data on the study of the effect of sleep disorders on hallmarks of aging. The influence of sleep deprivation, insomnia and obstructive sleep apnea syndrome on nine hallmarks of aging according to the classification developed by López-Otín et al., is discussed: genomic instability, telomere attrition, loss of proteostasis, epigenetic alterations, deregulated nutrient sensing, mitochondrial dysfunction, stem cell exhaustion, cellular senescence and alter intracellular communication. Data on somnological biomarkers and their relationship to the brain age index are also provided, and the influence of sleep on the formation of neurodegenerative disorders, including Alzheimer's disease, is discussed. One of the sections is reviews data on the significance of circadian rhythms in the development of neurodegeneration and aging processes. The use of light therapy and melatonin is considered as geroprotective methods. Finally, the article discusses the importance of developing gerontosomnology.

Keywords: sleep; aging; geroprotective methods; sleep deprivation; insomnia; obstructive sleep apnea syndrome; hallmarks of aging; brain aging; Alzheimer's disease; circadian rhythms; light therapy; melatonin; gerontosomnology.

For citation: Isaev R.I., Mkhitarian E.A., Cherdak M.A., Vasilevskaya V.V., Marakhovskaya E.A., Arbatskiy M.S. The role of sleep in the aging processes. *Problems of Geroscience*. 2024; 3(7): 141-153. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-141-153

СОКРАЩЕНИЯ:

БА — болезнь Альцгеймера
МБА — медленноволновая активность
СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
Сон без БДГ — сон без быстрых движений глаз
Сон с БДГ — сон с быстрыми движениями глаз
СХЯ — супрахиазматическое ядро
Аβ — бета-амилоид
BAI — brain age index, индекс возраста мозга

ВВЕДЕНИЕ

В условиях растущих темпов старения населения тематика здорового сна становится все более важной. Сон необходим для различных жизненно важных биологических процессов, включая поддержание гомеостаза, когнитивных и иммунной функций [1, 2]. Изучение связи между сном и старением является темой оживленного интереса исследователей в последние годы. Большое внимание в литературе уделяется

эпидемиологическим исследованиям, которые показали, что продолжительность сна у человека влияет на долголетие [3]. Более короткий или продолжительный сон, плохое качество сна и дневной сон ассоциированы с более низкими шансами на успешное старение [4, 5]. При этом не только сон влияет на процессы старения, но и увеличение возраста связано с изменением сна [6]. Процесс старения оказывает огромное влияние в том числе и на циркадные ритмы [7]. По современным представлениям, нарушение сна является гериатрическим синдромом, имеет полифакториальный генез и тесно связано с другими гериатрическими синдромами. Например, существует связь между старческой астенией и нарушением сна. Плохое качество сна способствует возникновению и усугублению старческой астении [8], которая является ключевым гериатрическим синдромом. Понимание особенностей сна в пожилом возрасте и правильное применение необходимых клинических мер по диагностике и лечению нарушений сна важно для предотвращения патологического старения. Такой подход может оптимально осуществляться в рамках концепции гериатрической медицины сна, которая является молодым направлением, представляющим собой профилактику, диагностику и лечение нарушений сна у пожилых людей [9], и представлена авторами данной обзорной статьи в более ранней публикации, посвященной нарушениям сна в гериатрии [10].

В свою очередь актуальным является внедрение в клиническую практику геропротективных методов. Цель статьи — представить современные данные литературы о роли сна в процессах старения, в частности старения мозга, для дальнейшей возможности раскрытия геропротективного потенциала сна в эксперименте и клинике. Современная геронтология ставит вопросы изучения и измерения биологического возраста, а также влияния на них различных клеточных и молекулярных механизмов старения. Различают понятия хронологического и биологического возраста. Хронологический возраст является фактическим возрастом человека с момента его рождения. Биологический возраст характеризуется изменением биологических часов, которые включают в себя изменения на клеточно-молекулярном уровне. С этим связывают отличия восприимчивости людей разных возрастных групп к процессам старения и к возраст-ассоциированным заболеваниям [11]. Также концепция биологического старения характеризуется индивидуальными клеточными изменениями, которые происходят в результате сочетания различных признаков клеточного старения [11, 12].

В пользу важной роли сна в процессах старения говорят исследования по изучению влияния нарушений сна на ключевые признаки старения [11, 13]. Исследования показывают, что короткий и нерегулярный сон, даже у молодых здоровых людей, может быть связан с ускоренным старением [14]. Сон играет важную роль в функционировании мозга и участвует в процессе консолидации памяти [15]. Нарушение

сна распространено при патологическом старении и когнитивных расстройствах [16]. Исследования показывают, что сон играет важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и формировании деменции посредством нарушения функции лимфатической системы — регулятора утилизации нейрометаболитов [17]. При этом актуальной проблемой является выявление и разработка ранних биомаркеров старения мозга, которые определяют, какие люди подвергаются наибольшему риску развития нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера (БА). Такая необходимость связана с возможностью осуществления ранних профилактических мер до начала заболевания и обеспечения возможности лечения на ранних стадиях заболевания [18]. Одной из возможных стратегий воздействия на процессы нейродегенерации и патологического старения является влияние на циркадные ритмы [19].

ВЛИЯНИЕ СНА НА КЛЮЧЕВЫЕ ПРИЗНАКИ СТАРЕНИЯ

Одними из самых частых и актуальных расстройств сна в клинической практике являются инсомния [2] и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [20], распространенность которых увеличивается при старении [11, 20, 21]. Процесс старения характеризуется изменениями, которые, по мнению López-Otín С. и соавт., можно разделить на девять ключевых признаков старения. К ним относятся: нестабильность генома, укорочение теломера, потеря протеостаза, эпигенетические модификации, нарушение распознавания питательных веществ, дисфункция митохондрий, истощение пула стволовых клеток, клеточное старение и изменение внутриклеточного взаимодействия [12]. В последние годы, после появления новых данных о процессах старения, стали выделять еще 5 ключевых признаков старения [22]. В текущей статье авторами приводятся данные о влиянии нарушений сна на наиболее изученные классические 9 ключевых признаков старения, представленные выше. Понимание того, как депривация сна, инсомния, а также СОАС влияют на каждый из этих признаков, может помочь найти связи между нарушениями сна и ускорением старения и в перспективе определить геропротективные методы, связанные со сном.

Влияние нарушения сна на нестабильность генома

Нестабильность генома означает накопление и воздействие экзогенных и эндогенных факторов, которые влияют на целостность и устойчивость ДНК [12]. В ряде исследований показаны ассоциации повреждения ДНК с тяжелой степенью СОАС [13, 23–25], а также с депривацией сна [11, 26], что может усиливать процессы старения. Повреждение ДНК при СОАС может способствовать формированию цитогенетических повреждений и приводить

к нестабильности хромосом [13, 27], а использование в качестве лечения СОАС неинвазивной вентиляции постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СИПАП-терапия) в течение 1 месяца снижает уровень биомаркеров повреждения ДНК [13, 25]. В исследованиях показано, что лишение пожилых людей даже одной ночи сна было достаточно, чтобы вызвать реакцию на повреждение ДНК [11, 28].

Влияние нарушения сна на укорочение теломер

Известно, что с возрастом происходит укорочение длины теломер, при этом исследования показывают, что этот процесс ассоциирован с возрастными заболеваниями и преждевременным старением [11, 13, 29]. В литературе описана связь между инсомнией и укорочением длины теломер [11, 29, 30]. Выявлены ассоциации продолжительности сна и хронической инсомнии с более короткой длиной теломер в поперечных и продольных исследованиях [11, 13, 29]. При этом имеются данные, что клинически выраженная инсомния приобретает значение в более позднем возрасте, ускоряя клеточное старение, что было продемонстрировано в продольном исследовании с участием двух групп, исследуемых в возрасте 60–69 лет и 70–88 лет. Только во второй группе были выявлены ассоциации инсомнии с укорочением длины теломер [11, 26]. В ряде исследований, в которых изучали ассоциации длины теломер и СОАС в группах с исследуемыми молодого, среднего и пожилого возраста, также показано, что апноэ сна может ускорять процесс старения [13, 31, 32].

Влияние нарушения сна на эпигенетические модификации

Эпигенетические модификации связаны с метилированием ДНК и другими эпигенетическими изменениями, которые включают посттрансляционные модификации гистонов, ремоделирование хроматина и регуляцию транскрипции путем некодирующих РНК, которые могут влиять на гомеостаз клеток и тканей [11, 13, 33]. Некоторые эпигенетические маркеры используются для оценки биологического возраста. Как короткая, так и длинная продолжительность сна коррелируют с увеличением эпигенетического возраста [11, 34]. Депривация сна связана с изменениями в метилировании ДНК как у молодых здоровых людей [11, 35], так и у пожилых людей [11, 34]. Было показано, что при СОАС эпигенетические изменения коррелируют со степенью тяжести апноэ и чрезмерной дневной сонливостью [13, 36]. Есть данные об увеличении метилирования ДНК после СИПАП-терапии [13, 37].

Влияние нарушения сна на клеточное старение

Клеточное старение — это состояние, при котором клетки перестают делиться, что связано с укорочением теломер, повреждением ДНК, а также окислительным стрессом [12, 13, 38]. Накопление стареющих клеток, по некоторым данным, может оказывать влияние на продолжительность жизни и связано с ускорением

процесса старения. Эти стареющие клетки характеризуются специфическим секреторным паттерном, также известным как ассоциированный со старением секреторный фенотип (senescence associated secretory phenotype, SASP), который способствует увеличению высвобождения хемокинов и воспалительных цитокинов [13, 28, 39]. Имеются данные о том, что острая депривация сна у пожилых людей создает картину, свидетельствующую о SASP [11, 28]. Исследования также показывают, что нарушение сна влияет на увеличение производства реактивных форм кислорода (ROS), что дополнительно усугубляет окислительный стресс и связано с ускорением процессов старения на клеточном уровне, способствуя изменению структуры и функции клеточных мембран, а также ДНК [40].

Влияние нарушения сна на дисфункцию митохондрий

При клеточном старении происходят процессы, связанные с изменением митохондриальной активности и сопряженные с окислительным стрессом, что приводит к запуску механизмов раннего старения и развития многих заболеваний [12, 41]. Исследования показывают, что как СОАС, так и инсомния способствуют дисфункции митохондрий и усиливают окислительный стресс. У исследуемых с умеренной или тяжелой степенью тяжести СОАС, по сравнению с легкой степенью тяжести СОАС и нормой, отмечено увеличение различных маркеров окислительного стресса [13, 23, 42–44]. При тяжелой степени СОАС также отмечается снижение антиоксидантного потенциала [13, 45], при этом СИПАП-терапия его увеличивает [13, 42–45]. Лишение сна даже на одну ночь приводит к снижению уровней антиоксидантов и АТФ [12, 35, 46], а в исследовании на мышах было показано, что хроническое лишение сна может способствовать образованию митохондриально-зависимого накопления бета-амилоида (A β) в коре головного мозга [11, 47].

Влияние расстройства сна на потерю протеостаза

Протеостаз — гомеостаз белков, результат работы систем синтеза и контроля качества белков [48]. Протеостаз уязвим к окислительному стрессу и связан со старением и возраст-ассоциированными заболеваниями, включая нейродегенеративные расстройства [12, 13, 49]. Исследований, изучавших механизмы влияния расстройств сна на процессы протеостаза, крайне мало. Сон участвует в поддержании мышечной массы, при этом люди, имеющие объективно короткую продолжительность сна или плохое качество сна, имеют повышенную вероятность саркопении, что может влиять на развитие старческой астении [11, 46, 50]. У людей, которые спали по 4 часа в сутки, были зафиксированы значительно более низкие показатели синтеза миофибриллярных белков (MyoPS) по сравнению с группами, в которых не ограничивали сон [11, 46]. В литературе описано, что при тяжелой степени СОАС у исследуемых наблюдается значительное снижение уровня молекулярных шаперонов HSP70.

Наряду с этим при использовании у исследуемых с СОАС СИПАП-терапии снижения уровня HSP70 зафиксировано не было [13, 51].

Влияние расстройства сна на нарушение распознавания питательных веществ

Распознавание питательных веществ (от англ. Nutrient sensing) клеткой является важным для клеточного гомеостаза, при этом известно, что эффективность этого механизма снижается с возрастом [12, 52], что показано в экспериментальных и клинических исследованиях [12]. Предполагается, что имеются двусторонние ассоциации между метаболической дисфункцией и СОАС [13, 53], а также депривацией сна [11, 54–56], что свидетельствует о возможном нарушении путей распознавания питательных веществ. Передача сигналов инсулина представляет собой один из наиболее важных путей контроля питательных веществ [12, 52]. Так, у лиц с умеренной и тяжелой формой СОАС наблюдалась инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе по сравнению со здоровыми исследуемыми [13, 57–60]. В свою очередь, при использовании СИПАП-терапии у пациентов с СОАС умеренной или тяжелой степени, по сравнению с пациентами без апноэ сна, быстро восстанавливалась чувствительность к инсулину [13, 61, 62]. В литературе описаны исследования на животных, в которых показаны возрастные изменения распознавания питательных веществ. При хронической депривации сна у молодых мышей повышалась чувствительность к инсулину и улучшался гликемический контроль, тогда как у старых мышей отмечались гипергликемия и снижение уровня концентрации инсулина в плазме крови [11, 63]. Продолжительность сна и инсомния также связаны с метаболическим синдромом у пациентов среднего и старшего возраста [11, 54–56].

Влияние расстройства сна на истощение пула стволовых клеток

Истощение пула стволовых клеток является следствием множества различных возраст-ассоциированных повреждений и, вероятно, одной из основных причин старения тканей и организма [12], означает снижение способности пулов стволовых клеток к пролиферации, дифференцировке и/или самообновлению в орган- и/или ткане-специализированные клетки. С возрастом эти изменения могут нарастать из-за усиления окислительного стресса и воспаления [11–13]. Исследования по влиянию нарушений сна на истощение пула стволовых клеток крайне немногочисленны и противоречивы. В контексте СОАС имеются исследования по эндотелиальным клеткам-предшественникам. В большинстве исследований СОАС ассоциирован со снижением количества эндотелиальных клеток-предшественников в крови по сравнению со здоровыми исследуемыми, хотя имеются и обратные результаты [13, 64, 65]. Также апноэ сна способствует апоптозу эндотелиальных клеток и истощает репаративную способность сосудистого эндотелия,

что было отмечено у пациентов с умеренной и тяжелой степенью СОАС [13, 66]. Данных, оценивающих истощение пула стволовых клеток в моделях хронической инсомнии или хронической депривации сна, очень мало. Имеются отдельные исследования на мышцах, показывающие ассоциацию депривации сна с нарушением пролиферации нервных стволовых клеток [11, 67].

Влияние нарушения сна на изменение меж- и внутриклеточного взаимодействия

При старении происходят также изменения меж- и внутриклеточного взаимодействия либо на эндокринном, либо на нейроэндокринном, либо нейрональном уровне. Эти изменения имеют тенденцию сопровождаться нейроэндокринной сигнальной дисфункцией, обострением воспалительных реакций, а также изменением около- и внеклеточного состава, что может препятствовать межклеточному взаимодействию [11–13]. Нейроэндокринная дисфункция связана с СОАС, но данные ограничены и противоречивы. Исследования пациентов с СОАС указывают на снижение уровня спонтанной и стимулированной секреции гормона роста [13, 68], снижение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 [13, 68, 69] и увеличение уровня пролактина в сыворотке крови [13, 70] по сравнению с контрольной группой. Исследования у пациентов с хронической инсомнией и короткой продолжительностью сна также показали измененную передачу сигналов инсулиноподобного фактора роста 1, что может predispose к сахарному диабету 2 типа [11, 71]. Многие исследования показали, что инсомния способствует чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что лежит в основе неблагоприятных последствий для здоровья и способствует раннему старению [11].

Таким образом, депривация сна, инсомния и СОАС влияют на каждый из ключевых признаков старения, что подтверждает тесную связь сна с ускорением старения на различных уровнях (рис. 1).

Несмотря на накопленные за последние годы данные по влиянию депривации сна, инсомнии и СОАС на процессы старения, имеются проблемы, требующие решения. Необходимы дальнейшие исследования по изучению точных механизмов и путей влияния сна на ключевые признаки старения. Диагностику и лечение инсомнии, СОАС и других нарушений сна, в том числе в рамках гериатрической медицины сна, нужно рассматривать как одни из важных мер по предотвращению патологического старения, а широкое клиническое использование гигиены сна, от которой во многом зависит его качество, а также нелекарственные и фармакологические подходы лечения инсомнии и СИПАП-терапию — не только как подходы в лечении расстройств сна, но и как важные геропротективные методы, механизмы влияния которых на старение также требуют дальнейшего изучения.



Рисунок 1. Нарушение сна и ключевые признаки старения

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным /
The figure is prepared by the authors using their own data

РОЛЬ СНА В НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И СТАРЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Старение головного мозга является сложным многофакторным процессом, разные этапы которого реализуются на разных отрезках жизни человека. Именно старение головного мозга во многом определяет успешность общего старения и качество жизни пожилого человека. Выделены фенотипы старения головного мозга, в том числе включающие патологически ускоренное старение нервной системы, вплоть до развития клинической картины определенных заболеваний ЦНС [72]. Ограничение сна приводит к патологии циркадных ритмов и нарушениям клеточного метаболизма, связанным с нейродегенеративными процессами, что приводит к негативному влиянию на головной мозг [73]. Различные исследования показали, что связанное с возрастом плохое качество сна связано с ухудшением когнитивных функций, в частности управляющих функций [16], и развитием деменции, что ассоциировано с увеличением смертности у пожилых людей [19]. Наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием лиц пожилого и старческого возраста является БА [74]. Нарушение сна является важным фактором риска ухудшения когнитивных функций и качества жизни больных, прогрессирования или даже развития БА с более быстрым развитием деменции по сравнению с теми, у кого сон не нарушен [75]. Метаанализ с участием исследуемых с когнитивными расстройствами показал, что у пациентов с нарушением сна риск развития БА в полтора раза выше, по сравнению с группой, в которой у пациентов был нормальный сон [76]. У пациентов с плохим качеством сна чаще отмечаются ассоциации с деменцией и более высокой смертностью по сравнению с теми, кто не испытывает подобных нарушений [77]. При этом расстройства сна у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, как правило, не являются патогномичными, однако

их частота значительно выше, чем в общей популяции [78]. Расстройство сна приводит к нарушению клеточного клиренса таких нейротоксичных белков, как Аβ и тау-протеин, которые участвуют в нейродегенеративных процессах при развитии БА [73, 79]. Анализ ключевых патологических изменений при БА выявляет, что они во многом схожи с изменениями, наблюдаемыми при старении. Это касается укорочения теломера, дисфункции митохондрий, накопления патологических белков, изменения межклеточного взаимодействия и атрофии вещества головного мозга [80]. Таким образом, БА рассматривается как модель патологического старения головного мозга [72, 81].

Глимфатическая система и старение мозга

Старение мозга — сложный процесс, включающий множество систем организма и описываемый взаимодействием режима сна и изменений в концентрации метаболитических отходов, регулируемых функцией микроглии и глимфатической системы [17]. Глимфатическая (глиально-лимфатическая) система — это глиально-зависимый макроскопический путь утилизации нейрометаболитов. Глимфатическая система функционирует в основном во время сна и способствует утилизации метаболитов в ЦНС посредством потока интерстициальной и спинномозговой жидкости через периваскулярные пути, образованные клетками астроглии. Учитывая влияние сна на работу глимфатической системы, становится понятной важная роль нарушений сна в формировании нейродегенеративных заболеваний. Правильное функционирование глимфатической системы способствует выведению таких нейротоксичных белковых агрегатов, как Аβ и тау-белок, которые способствуют развитию БА [18, 73, 82-85]. Патологическое накопление других ассоциированных с нейродегенеративными заболеваниями белков, называемых синуклеинами, которые обнаруживаются при болезни Паркинсона, деменции

с тельцами Леви и мультисистемной атрофии, также может объясняться сбоями в работе глимфатической системы [86]. Во время бодрствования глимфатический клиренс $A\beta$ низкий, а нейрометаболическая и нейронная импульсная активность высокие [18, 87]. Повышенный окислительный стресс способствует увеличению накопления $A\beta$, который, в свою очередь, приводит к еще большему окислительному стрессу и нейрональной гипервозбудимости и снижает глимфатический клиренс. Таким образом, формируется порочный круг отложения $A\beta$ [88]. Существует и обратная зависимость, во время фазы сна без быстрых движений глаз (сон без БДГ) глимфатический клиренс повышается, а нейрометаболическая скорость низкая [89]. Активные клеточные процессы способствуют

клеточной регенерации, которая снижает окислительное повреждение [90]. Это уравнивает как накопление $A\beta$, так и его негативные последствия в условиях здорового сна. В патологических же условиях отложение $A\beta$ может активно нарушать сон без БДГ [18, 91, 92], что наряду со сниженным клиренсом $A\beta$ из-за церебральной амилоидной ангиопатии теоретически создает среду, в которой сон без БДГ больше не может успешно подавлять накопление $A\beta$. Это снова усугубляет порочный круг, ускоряя патофизиологическое прогрессирование БА [18]. Схематичная модель регуляции реципрокных отношений между сном без БДГ и бодрствованием по отношению к процессу отложения $A\beta$ представлена на рисунке 2.

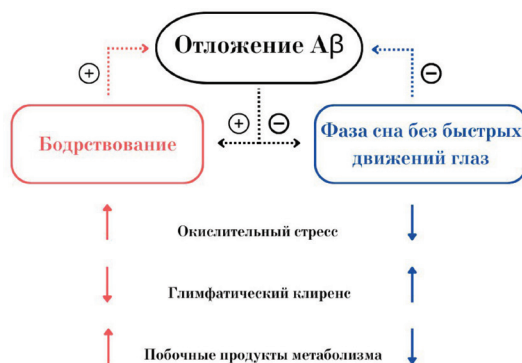


Рисунок 2. Модель регуляции реципрокности между сном без БДГ и бодрствованием по отношению к процессу отложения $A\beta$

Рис. по лицензии CC BY из Mander B.A., Winer J.R., Jagust W.J., et al.

Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? Trends Neurosci. 2016;39(8):552-566. doi:10.1016/j.tins.2016.05.002

Участие глимфатической системы в клиренсе $A\beta$ напрямую зависит от сна. Важно, что клиренс $A\beta$ снижается при БА. Причина может быть частично связана с хроническим нарушением сна и/или гипоксией, вызванной апноэ во сне. И одно, и другое может увеличивать жесткость кровеносных сосудов, вызывая хроническую гипертензию, которая наряду с церебральной амилоидной ангиопатией снижает эффективность глимфатического клиренса [18]. В экспериментах, поставленных В.Т. Kress и соавт. в 2014 году, продемонстрировано снижение глимфатического клиренса на 40% у стареющих мышей по сравнению с молодыми, что позволяет предположить возникновение нарушений в глимфатической системе с возрастом с последующим накоплением нейротоксичных белков и развитием нейродегенеративных расстройств [93]. Согласно исследованию DCE-MRI, при старении человека в головном мозге также может развиваться нарушение глимфатического клиренса [94]. Роль механизмов глимфатической системы в процессах нейродегенерации и старения схематично представлена на рисунке 3.

Глимфатическая система может стать важнейшей мишенью для лечения неврологических заболеваний, таких как БА или болезнь Паркинсона, которые возникают в результате накопления нейротоксичных

белков, выведение которых из мозга нарушается [86]. Однако к настоящему времени доказанных методов, направленных на изменение работы глимфатической системы, пока не выявлено. Недавние исследования позволили предположить, что здоровый сон у пожилых людей служит защитным фактором от распространенных возраст-ассоциированных заболеваний, например, увеличение продолжительности медленноволновой активности (МВА) сна влияет на поддержание когнитивного резерва даже в условиях высокой нагрузки $A\beta$ в головном мозге [95]. Имеются данные, что поведенческие или фармакологические вмешательства, направленные на сохранение полноценного сна, могут улучшить функцию глимфатической системы, особенно на ранних стадиях БА, когда работа дренажной системы еще не нарушена [96].

Индекс возраста мозга — новый биомаркер старения мозга

При старении головного мозга происходят определенные функциональные, структурные, нейромедиаторные и метаболические изменения [97]. Сон человека также претерпевает устойчивые и предсказуемые изменения с возрастом, что отражается как в общей архитектуре сна, так и в изменениях картины электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [98]. При изучении

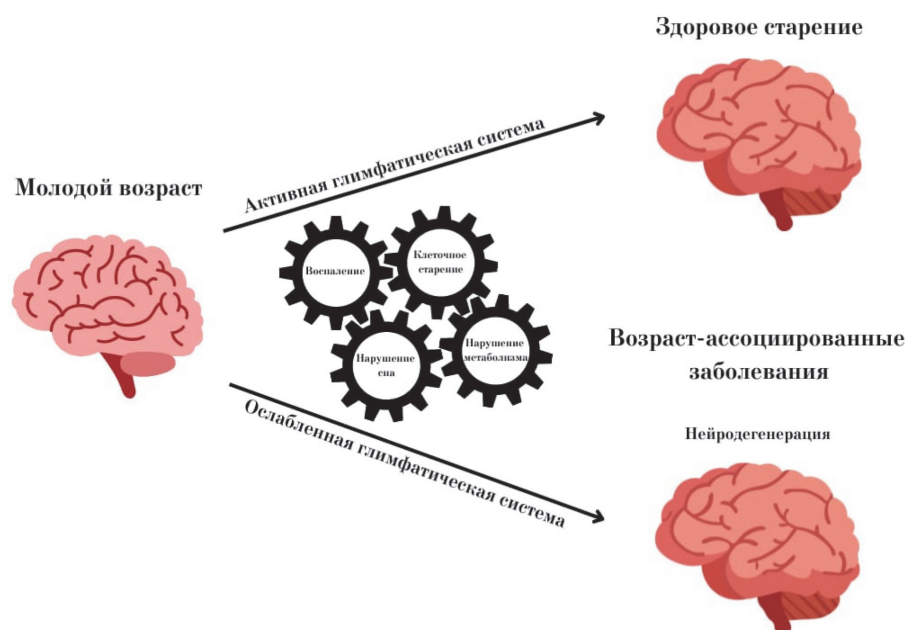


Рисунок 3. Роль механизмов работы глимфатической системы в процессах нейродегенерации и старения (адаптированная версия модели S. Gordleeva и соавторов)

Рис. по лицензии CC BY из Gordleeva S., Kanakov O., Ivanchenko M., et al. Brain aging and garbage cleaning: Modelling the role of sleep, glymphatic system, and microglia senescence in the propagation of inflammaging. *Semin Immunopathol.* 2020;42(5):647-665. doi:10.1007/s00281-020-00816-x

архитектуры сна (макроструктуры) выявлено, что пожилые исследуемые засыпают и просыпаются раньше, имеют более короткую продолжительность сна, повышенную фрагментацию сна и сниженный процент сна с быстрыми движениями глаз (сон с БДГ), а также глубокого сна [98–100]. На уровне микроструктуры сна, по данным ЭЭГ, пожилые люди демонстрируют снижение МВА во время глубокого сна [98, 101, 102]; снижение амплитуды, плотности и продолжительности сонных веретен [98, 103].

Потенциально значимым биомаркером старения мозга является индекс возраста мозга (brain age index, BAI) — модель прогнозирования возраста мозга на основе ЭЭГ во время сна, зафиксированного при помощи полисомнографии. BAI измеряет разницу между возрастом мозга (brain age, BA; оценивается путем сравнения характеристик ЭЭГ во время сна человека с возрастными нормами) и его хронологическим возрастом (chronological age, CA); то есть $BAI = BA - CA$ [98]. В ретроспективном когортном исследовании Raïxao и соавт., включавшем 4877 участников старше 40 лет, было показано, что избыточный возраст мозга ($BAI > 0$) связан со снижением ожидаемой продолжительности жизни ($p = 0,002$). Доказано, что BAI — биомаркер отклонения микроструктуры сна от нормальных для возраста паттернов на основе ЭЭГ во время сна, является независимым предиктором ожидаемой продолжительности жизни [104]. Старение мозга связано с процессами атрофии мозга [72]. Продemonстрировано, что более высокий BAI связан с атрофией мозга. В исследовании S. Yook и соавт. определено, что различные клинические факторы, ассоциированные со сном, такие как СОАС, инсомния, индекс апноэ/гипопноэ и индекс десатурации кислорода, были в значительной степени связаны с BAI.

Обнаружен более высокий BAI у исследуемых с нарушениями сна по сравнению с исследуемыми со здоровым сном, а также значительные различия в спектральном паттерне ЭЭГ при различных нарушениях сна, что указывает на роль нарушений сна в ускорении старения [105]. Таким образом, BAI служит потенциальным биомаркером старения, который может нести важную информацию о риске когнитивных нарушений, развития деменции при БА и других заболеваний ЦНС.

Влияние циркадных ритмов на нейродегенерацию и старение

Современная медицинская наука рассматривает циркадные ритмы как один из возможных значимых факторов, влияющих на старение мозга. Стратегии, включающие контроль циркадных ритмов, устранение нарушений сна, снижают вероятность появления нейродегенеративных расстройств и потенциально являются важной составляющей успешного старения.

В классической двухпроцессной модели А. Борбели регуляция цикла «сон-бодрствование» является результатом взаимодействия процесса S (гомеостатического), зависящего от предыдущего количества сна и бодрствования, и процесса C (циркадного), отвечающего за время сна и склонность к нему. Циркадные часы характеризуются эндогенным ритмом, который не зависит от окружающей среды, и способностью изменять время или фазу ритма в качестве адаптационного механизма к различным модификациям [106]. Основная функция циркадной системы состоит в обеспечении согласования физиологических и поведенческих ритмов с изменениями окружающей среды. Ведущим звеном в циркадной

системе является супрахиазматическое ядро (СХЯ), располагающееся в переднем отделе гипоталамуса. Нейрональная активность СХЯ составляет около 24 часов, поэтому для обеспечения соответствия солнечной продолжительности дня функция СХЯ корректируется такими внешними сигналами, как цикл «свет-темнота». Воспринимаемые сетчаткой световые сигналы посредством ретиногипоталамического пути достигают СХЯ. Дальнейшая проекция в зоны гипоталамуса опосредует секрецию кортикостероидов и мелатонина [19, 107].

Пожилые люди часто просыпаются в более раннее время. Оказываясь под влиянием света, циркадные ритмы сдвигаются и устанавливаются на более раннее время. Также циркадные ритмы пожилых людей характеризуются неизменностью периода и более низкой амплитудой, чем в молодом возрасте [106]. Весомый вклад в формирование циркадных ритмов вносят гормоны и нейротрансмиттеры, активность которых изменяется с возрастом. Например, кортизол, участвующий в стрессовых реакциях, достигает своего пика рано утром и постепенно снижается в течение дня. Изменение циркадных ритмов, связанное с расстройствами сна, влечет за собой нарушения в данной системе. Это в свою очередь ведет к расстройствам настроения, еще большему ухудшению сна, изменениям в системе «воспаление-иммунитет», что особенно характерно для пожилых людей [108–110].

Мелатонин и светотерапия как геропротективные методы

Одним из ключевых маркеров циркадной системы является мелатонин. Данный гормон выделяется шишковидной железой. В норме синтез мелатонина начинается за несколько часов до времени привычного засыпания, пиковый уровень приходится на середину ночи, а снижение наблюдается ближе к пробуждению. Во время биологической ночи свет активирует СХЯ, которое ингибирует выработку ночного мелатонина. По времени и амплитуде секреции мелатонина можно оценивать точность циркадных часов, концентрацию которого можно измерять в крови, слюне и моче [19, 111].

При нейродегенеративных заболеваниях у пожилого человека отмечается снижение секреции мелатонина и корреляция его уровня с тяжестью заболевания. *In vitro* мелатонин подавляет образование Аβ и тау-белка при БА. В трансгенных моделях животных степень проявлений БА снижается после введения мелатонина. Также считается, что в механизме БА важную роль занимает циркадная десинхронизация ритмов [111], однако данная тема требует дальнейшего изучения.

В стратегию лечения не только БА, но и нарушений сна, циркадной десинхронизации рекомендуют включать использование мелатонина, света или их комбинацию. Введение мелатонина рано утром задерживает фазу циркадных ритмов, а в раннее вечернее время

сдвигает фазу в виде ее опережения, так как предшествует выработке эндогенного мелатонина, что создает снотворный эффект. Сообщается, что терапия мелатонином улучшает качество сна пожилых людей, снижает ночную активность, нормализует амплитуду ритма активности и отдыха. Оптимальны низкие дозы (3–5 мг) мелатонина, так как высокие дозы (50 мг) не оказывают значимого эффекта. Терапия светом также положительно влияет на сон и циркадную дисфункцию [111]. Назначение светотерапии (2500 lx и более) утром [111] или вечером с 19:00 до 21:00 [112, 113] увеличивает дневное бодрствование и продолжительность ночного сна. 24-часовое (непрерывное) воздействие света полезно для ритма цикла «сон-бодрствование», увеличивает общее время сна, снижает возбуждение, улучшает настроение и в длительной перспективе положительно влияет на когнитивные функции. Данная схема включает большое количество света в течение дня и низкое его потребление ночью. Комбинация света и мелатонина (5 мг) демонстрирует значительные положительные результаты [111]. Схема влияния сна и геропротективных методов на нейродегенерацию и старение представлены на рисунке 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы позволяют предположить, что сон играет важную роль в процессах старения. В частности, депривация сна, инсомния и СОАС влияют на каждый из ключевых признаков старения, что подтверждает тесную связь сна с ускорением старения на молекулярном, клеточном и других уровнях. Несмотря на увеличивающееся в последние годы количество исследований, ставящих целью изучить влияние депривации сна, инсомнии и СОАС на процессы старения, имеются проблемы, требующие дальнейшего решения. Одна из них связана с малой выборкой исследований. Необходимы исследования с большей выборкой для изучения влияния расстройств сна на эпигенетические модификации, дисфункцию митохондрий и нарушение распознавания питательных веществ. Большая часть исследований проведена в условиях острой депривации сна, однако влияние хронической депривации изучено мало. Необходимы исследования по влиянию хронической депривации сна на стабильность генома и эпигенетические модификации. Также мало исследований, изучающих влияние степени тяжести инсомнии и СОАС на некоторые ключевые признаки старения. Такая проблема, например, имеется при изучении влияния нарушений сна на длину теломера. Многие исследования не объясняют точных механизмов и путей влияния нарушений сна на ключевые признаки старения. Необходимы новые исследования по изучению механизмов клеточного старения (в частности SASP), дисфункции митохондрий, потери протеостаза и нарушения распознавания питательных веществ при СОАС. Важными представляются исследования по изучению обратимости

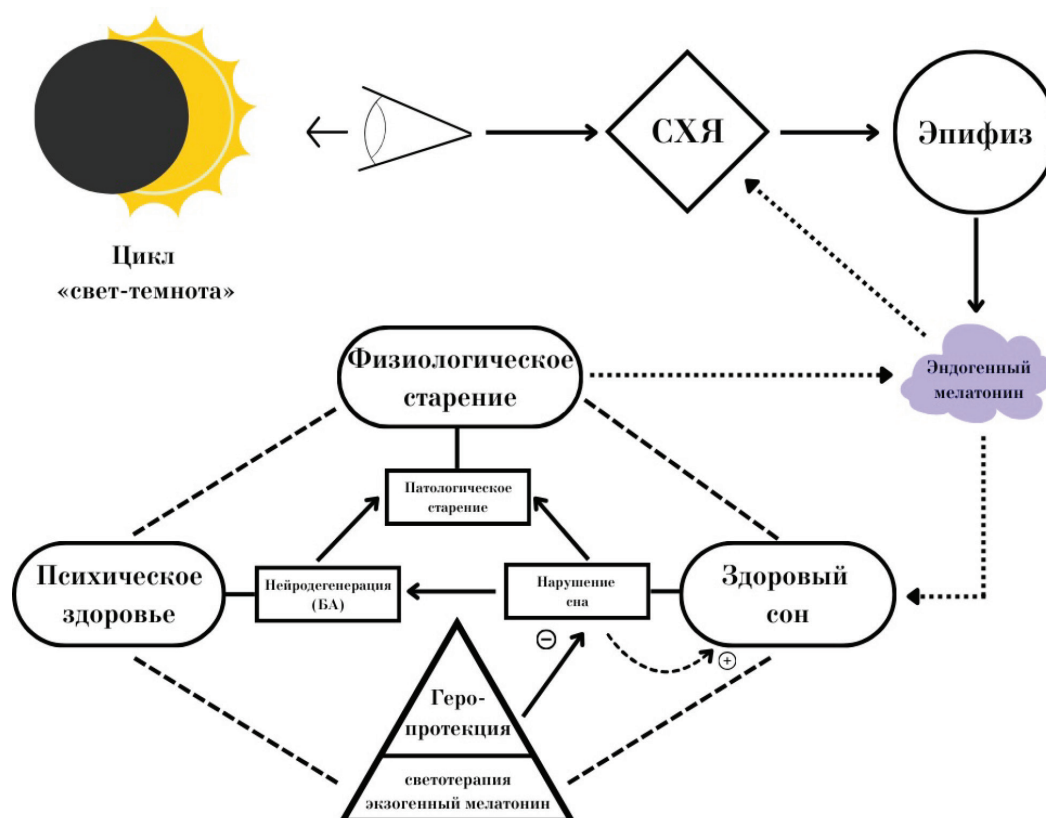


Рисунок 4. Схема влияния сна и геропротективных методов на психическое здоровье и старение

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным/ The figure is prepared by the authors using their own data

нарушений, вызванных расстройствами сна. С учетом имеющихся данных о влиянии депривации сна, инсомнии и СОАС на старение нужно рассматривать полноценный сон с лежащим в основе него соблюдением принципов гигиены сна, а также немедикаментозные и фармакологические подходы к лечению инсомнии и СИПАП-терапию как важные геропротективные методы, предотвращающие или замедляющие патологическое старение. Также необходимы исследования влияния нарушений сна на новые ключевые признаки старения, выделенные в последние годы. Дальнейшее изучение моделей патофизиологических процессов старения при инсомнии и СОАС может помочь разработать новые геропротективные методы, которые могли бы воздействовать на ключевые признаки старения.

Другим важным фактором, который определяет успешность общего старения, является скорость процессов старения головного мозга. ВАИ нужно рассматривать как перспективный маркер старения мозга, который может использоваться в клинике и исследованиях для прогнозирования когнитивных нарушений, деменции при БА и других заболеваний ЦНС. БА является самым распространенным нейродегенеративным заболеванием и рассматривается как модель ускоренного старения головного мозга. Перспективной мишенью для воздействия на нейродегенеративные процессы является глимфатическая система, что требует дальнейших исследований влияния на клиренс нейрометаболических методов воздействия на МВА фазы сна без БДГ. Циркадные ритмы также играют значимую роль

в формировании нейродегенеративных расстройств и являются составляющей успешного старения, что требует дальнейшего изучения. Фототерапию и применение экзогенного мелатонина, которые обладают положительным эффектом с точки зрения замедления нейродегенеративных процессов, нужно рассматривать как геропротективные методы, которые могут активно использоваться в клинической практике.

Таким образом, накопленные данные литературы подтверждают значимую роль сна в старении и говорят об актуальности развития направления геронтосомнологии для изучения двусторонних связей сна и старения, а также необходимости включения в клиническую практику сомнологических биомаркеров старения и геропротективных методов для осуществления мер по увеличению продолжительности здоровой жизни (успешного старения).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках программы «Приоритет-2030».

Acknowledgments. This work was carried out with financial support from the Priority 2030 programme.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ORCID АВТОРОВ:

Исаев Р.И. — 0000-0002-5702-0630
 Мхитарян Э.А. — 0000-0003-2597-981X
 Чердак М.А. — 0000-0002-9054-0881
 Василевская В.В. — 0009-0006-7936-7308
 Мараховская Е.А. — 0000-0001-7413-646X
 Арбатский М.С. — 0000-0003-4188-1898

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Miletínová E., Bušková J. Functions of Sleep. *Physiol Res*. 2021;70(2):177-182. doi: 10.33549/physiolres.934470
- Freund W., Weber F. The Function of Sleep and the Treatment of Primary Insomnia. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(50):863-870. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0228
- Cirelli C. Brain plasticity, sleep and aging. *Gerontology*. 2012;58(5):441-445. doi: 10.1159/000336149
- Liu H., Byles J.E., Xu X., et al. Association between nighttime sleep and successful aging among older Chinese people. *Sleep Med*. 2016;22:18-24. doi: 10.1016/j.sleep.2016.04.016
- Xin C., Zhang B., Fang S., et al. Daytime napping and successful aging among older adults in China: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):2. doi: 10.1186/s12877-019-1408-4
- Miner B., Kryger M.H. Sleep in the Aging Population. *Sleep Med Clin*. 2020;15(2):311-318. doi: 10.1016/j.jsmc.2020.02.016
- Jagota A. Sleep and circadian clock: novel players in health impacts and aging. In: *Sleep and clocks in aging and longevity*. Springer International Publishing. 2023;3-31.
- Tang J.Y., Luo H., Tse M., et al. The relationship between insomnia symptoms and frailty in community-dwelling older persons: a path analysis. *Sleep Med*. 2021;84:237-243. doi: 10.1016/j.sleep.2021.05.039
- Soyeux L. Geriatric Sleep Medicine, a Young Field. *Chronobiology in Medicine*. 2019;1:93-94. doi: 10.33069/cim.2019.0014
- Исаев Р.И., Мхитарян Э.А., Василевская В.В. и др. Нарушения сна в гериатрии. *Проблемы геронауки*. 2024; 2(6): 75-85. doi: 10.37586/2949-4745-2-2024-75-85
- Carvalho-Almeida C., Cavadas C., Álvaro A.R. The impact of insomnia on frailty and the hallmarks of aging. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(2):253-269. doi: 10.1007/s40520-022-02310-w
- López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039
- Gaspar L.S., Álvaro A.R., Moita J., et al. Obstructive Sleep Apnea and Hallmarks of Aging. *Trends Mol Med*. 2017;23(8):675-692. doi: 10.1016/j.molmed.2017.06.006
- Carskadon M.A., Chappell K.R., Barker D.H., et al. A pilot prospective study of sleep patterns and DNA methylation-characterized epigenetic aging in young adults. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):583. doi: 10.1186/s13104-019-4633-1
- Pace-Schott E.F., Spencer R.M. Sleep-dependent memory consolidation in healthy aging and mild cognitive impairment. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;25:307-330. doi: 10.1007/7854_2014_300
- Casagrande M., Forte G., Favieri F., et al. Sleep Quality and Aging: A Systematic Review on Healthy Older People, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):8457. doi: 10.3390/ijerph19148457
- Bah T.M., Goodman J., Iliff J.J. Sleep as a Therapeutic Target in the Aging Brain. *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):554-568. doi: 10.1007/s13311-019-00769-6
- Mander B.A., Winer J.R., Jagust W.J., et al. Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? *Trends Neurosci*. 2016;39(8):552-566. doi: 10.1016/j.tins.2016.05.002
- Kryger M., Roth T., Dement W. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th Edition. 2017.
- Senaratna C.V., Perret J.L., Lodge C.J., et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002
- Полуэктов М.Г., Стрыгин К.Н. Расстройства сна в пожилом возрасте. *Медицинский совет*. 2014;5:74-81.
- Schmauck-Medina T., Molière A., Lautrup S., et al. New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(16):6829-6839. doi: 10.18632/aging.204248
- Yamauchi M., Nakano H., Maekawa J., et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2005;127(5):1674-1679. doi: 10.1378/chest.127.5.1674
- Kontogianni K., Messini-Nikolaki N., Christou K., et al. DNA damage and repair capacity in lymphocytes from obstructive sleep apnea patients. *Environ Mol Mutagen*. 2007;48(9):722-727. doi: 10.1002/em.20351
- Xie J., Jiang J., Shi K., et al. DNA damage in peripheral blood lymphocytes from patients with OSAHS. *Sleep Breath*. 2014;18(4):775-780. doi: 10.1007/s11325-014-0942-8
- Carroll J.E., Esquivel S., Goldberg A., et al. Insomnia and Telomere Length in Older Adults. *Sleep*. 2016;39(3):559-564. doi: 10.5665/sleep.5526
- Fenech M., Kirsch-Volders M., Natarajan A.T., et al. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis*. 2011;26(1):125-132. doi: 10.1093/mutage/geq052
- Carroll J.E., Cole S.W., Seeman T.E., et al. Partial sleep deprivation activates the DNA damage response (DDR) and the senescence-associated secretory phenotype (SASP) in aged adult humans. *Brain Behav Immun*. 2016;51:223-229. doi: 10.1016/j.bbi.2015.08.024
- Zhang X., Wang Y., Zhao R., et al. Folic Acid Supplementation Suppresses Sleep Deprivation-Induced Telomere Dysfunction and Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP). *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:4569614. doi: 10.1155/2019/4569614
- Garland S.N., Palmer C., Donelson M., et al. A nested case-controlled comparison of telomere length and psychological functioning in breast cancer survivors with and without insomnia symptoms. *Rejuvenation Res*. 2014;17(5):453-457. doi: 10.1089/rej.2014.1586
- Tempaku P.F., Mazzotti D.R., Hirotsu C., et al. The effect of the severity of obstructive sleep apnea syndrome on telomere length. *Oncotarget*. 2016;7(43):69216-69224. doi: 10.18632/oncotarget.12293
- Riestra P., Gebreab S.Y., Xu R., et al. Obstructive sleep apnea risk and leukocyte telomere length in African Americans from the MH-GRID study. *Sleep Breath*. 2017;21(3):751-757. doi: 10.1007/s11325-016-1451-8
- Стражеско И.Д., Есакова А.П., Акоюн А.А. и др. Эпигенетика старения: основные механизмы. *Проблемы геронауки*. 2023;2:88-93. doi: 10.37586/2949-4745-2-2023-88-93
- Carroll J.E., Irwin M.R., Levine M., et al. Epigenetic Aging and Immune Senescence in Women With Insomnia Symptoms: Findings From the Women's Health Initiative Study. *Biol Psychiatry*. 2017;81(2):136-144. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.07.008
- Trivedi M.S., Holger D., Bui A.T., et al. Short-term sleep deprivation leads to decreased systemic redox metabolites and altered epigenetic status. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181978. doi: 10.1371/journal.pone.0181978
- Chen Y.C., Chen T.W., Su M.C., et al. Whole Genome DNA Methylation Analysis of Obstructive Sleep Apnea: IL1R2, NPR2, AR, SP140 Methylation and Clinical Phenotype. *Sleep*. 2016;39(4):743-755. doi: 10.5665/sleep.5620
- Cortese R., Zhang C., Bao R., et al. DNA Methylation Profiling of Blood Monocytes in Patients With Obesity Hypoventilation Syndrome: Effect of Positive Airway Pressure Treatment. *Chest*. 2016;150(1):91-101. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.648
- Campisi J., d'Adda di Fagnana F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):729-740. doi: 10.1038/nrm2233
- Бородкина А.В., Дерябин П.И., Грюкова А.А. и др. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2018;10(1(36)):4-15.
- Sancar A., Lindsey-Boltz L.A., Kang T.H., et al. Circadian clock control of the cellular response to DNA damage. *FEBS Lett*. 2010;584(12):2618-2625. doi: 10.1016/j.febslet.2010.03.017
- Sun N., Youle R.J., Finkel T. The Mitochondrial Basis of Aging. *Mol Cell*. 2016;61(5):654-666. doi: 10.1016/j.molcel.2016.01.028

42. Schulz R., Mahmoudi S., Hattar K., et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162 (2Pt 1):566-570. doi: 10.1164/ajrccm.162.2.9908091
43. Dyugovskaya L., Lavie P., Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):934-939. doi: 10.1164/ajrccm.165.7.2104126
44. Carpagnano G.E., Kharitonov S.A., Resta O., et al. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2003;124(4):1386-1392. doi: 10.1378/chest.124.4.1386
45. Barceló A., Barbé F., de la Peña M., et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J*. 2006;27(4):756-760. doi: 10.1183/09031936.06.00067605
46. Saner N.J., Lee M.J., Kuang J., et al. Exercise mitigates sleep-loss-induced changes in glucose tolerance, mitochondrial function, sarcoplasmic protein synthesis, and diurnal rhythms. *Mol Metab*. 2021;43:101110. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101110
47. Zhao H., Wu H., He J., et al. Frontal cortical mitochondrial dysfunction and mitochondria-related β -amyloid accumulation by chronic sleep restriction in mice. *Neuroreport*. 2016;27(12):916-922. doi: 10.1097/WNR.0000000000000631
48. Ильинский Н.С., Нестеров С.В., Шестоперова Е.И. и др. Роль естественных процессов старения в возникновении и патогенезе болезней, связанных с аномальным накоплением белковых агрегатов. *Биохимия*. 2021;86(3):324-340.
49. Kaushik S., Cuervo A.M. Proteostasis and aging. *Nat Med*. 2015;21(12):1406-1415. doi: 10.1038/nm.4001
50. Cedernaes J., Schönke M., Westholm J.O., et al. Acute sleep loss results in tissue-specific alterations in genome-wide DNA methylation state and metabolic fuel utilization in humans. *Sci Adv*. 2018;4(8):eaar8590. doi: 10.1126/sciadv.aar8590
51. Noguchi T., Chin K., Ohi M., et al. Heat shock protein 72 level decreases during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(4):1316-1322. doi: 10.1164/ajrccm.155.4.9105073
52. Barzilai N., Huffman D.M., Muzumdar R.H., et al. The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes*. 2012;61(6):1315-1322. doi: 10.2337/db11-1300
53. Gileles-Hillel A., Kheirandish-Gozal L., Gozal D. Biological plausibility linking sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(5):290-298. doi: 10.1038/nrendo.2016.22
54. Kim C.E., Shin S., Lee H.W., et al. Association between sleep duration and metabolic syndrome: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):720. doi: 10.1186/s12889-018-5557-8
55. Syaquy A., Hsu C.Y., Rau H.H., et al. Association of Sleep Duration and Insomnia Symptoms with Components of Metabolic Syndrome and Inflammation in Middle-Aged and Older Adults with Metabolic Syndrome in Taiwan. *Nutrients*. 2019;11(8):1848. doi: 10.3390/nu11081848
56. Zhang Y., Jiang X., Liu J., et al. The association between insomnia and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis [published correction appears in *J Clin Neurosci*. 2021 Nov;93:287]. *J Clin Neurosci*. 2021;89:430-436. doi: 10.1016/j.jocn.2021.05.039
57. Ip M.S., Lam B., Ng M.M., et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):670-676. doi: 10.1164/ajrccm.165.5.2103001
58. Punjabi N.M., Shahar E., Redline S., et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):521-530. doi: 10.1093/aje/kwh261
59. Punjabi N.M., Beamer B.A. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):235-240. doi: 10.1164/rccm.200809-1392OC
60. Polotsky V.Y., Patil S.P., Savransky V., et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 1;180(9):910-1]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):228-234. doi: 10.1164/rccm.200804-608OC
61. Harsch I.A., Schahin S.P., Radespiel-Tröger M., et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(2):156-162. doi: 10.1164/rccm.200302-206OC
62. Lam J.C., Lam B., Yao T.J., et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;35(1):138-145. doi: 10.1183/09031936.00047709
63. Naidoo N., Davis J.G., Zhu J., et al. Aging and sleep deprivation induce the unfolded protein response in the pancreas: implications for metabolism. *Aging Cell*. 2014;13(1):131-141. doi: 10.1111/ace.12158
64. Kheirandish-Gozal L., Bhattacharjee R., Kim J., et al. Endothelial progenitor cells and vascular dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(1):92-97. doi: 10.1164/rccm.200912-1845OC
65. Almendros I., Carreras A., Montserrat J.M., et al. Potential role of adult stem cells in obstructive sleep apnea. *Front Neurol*. 2012;3:112. doi: 10.3389/fneur.2012.00112
66. Jelic S., Lederer D.J., Adams T., et al. Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:909-920. doi: 10.2147/vhrm.s8123
67. Hinojosa-Godinez A., Jave-Suarez L.F., Flores-Soto M., et al. Melatonin modifies SOX2+ cell proliferation in dentate gyrus and modulates SIRT1 and MECP2 in long-term sleep deprivation. *Neural Regen Res*. 2019;14(10):1787-1795. doi: 10.4103/1673-5374.257537
68. Gianotti L., Pivetti S., Lanfranco F., et al. Concomitant impairment of growth hormone secretion and peripheral sensitivity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):5052-5057. doi: 10.1210/jc.2001-011441
69. Ursavas A., Karadag M., Ilcol Y.O., et al. Low level of IGF-1 in obesity may be related to obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 2007;185(5):309-314. doi: 10.1007/s00408-007-9026-x
70. Spiegel K., Follenius M., Krieger J., et al. Prolactin secretion during sleep in obstructive sleep apnoea patients. *J Sleep Res*. 1995;4(1):56-62. doi: 10.1111/j.1365-2869.1995.tb00151.x
71. Vasisht K.P., Kessler L.E., Booth J.N. 3rd, et al. Differences in insulin secretion and sensitivity in short-sleep insomnia. *Sleep*. 2013;36(6):955-957. doi: 10.5665/sleep.2734
72. Чердак М.А. Старение головного мозга. Проблемы геронтологии. 2023;2:71-79. doi: 10.37586/2949-4745-2-2023-71-79
73. Bishir M., Bhat A., Essa M.M., et al. Sleep Deprivation and Neurological Disorders. *Biomed Res Int*. 2020 Nov 23;2020:5764017. doi: 10.1155/2020/5764017.
74. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10-3):6-137. doi: 10.17116/jnevro20211211036
75. Исаев Р.И., Яхно Н.Н. Нарушения сна при болезни Альцгеймера. *Неврологический журнал*. 2017;(5).
76. Bubu O.M., Brannick M., Mortimer J., et al. Sleep, cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2016; pii: sp-00173-16.
77. Sterniczuk R., Theou O., Rusak B., et al. Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(7):767-75. doi: 10.2174/15672050113109990134
78. Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С., и др. Нарушения сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(42):8391. doi: 10.17116/jnevro20181184283
79. Spira A.P., Gamaldo A.A., An Y., et al. Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol*. 2013;70(12):1537-43. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4258
80. Azam S., Haque M.E., Balakrishnan R., et al. The Ageing Brain: Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2021;13;9:683459. doi: 10.3389/fcell.2021.683459
81. Isaev N.K., Stelmashook E.V., Genrikhs E.E. Neurogenesis and brain aging. *Rev Neurosci*. 2019;26;30(6):573-580. doi: 10.1515/revneuro-2018-0084

82. Lundgaard I., Lu M.L., Yang E., et al. Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37:2112–2124.
83. Iliff J.J., Lee H., Yu M., et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest.* 2013;123:1299–1309.
84. Holth J.K., Fritsch S.K., Wang C., et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science.* 2019;363(6429):880–884. doi: 10.1126/science.aav2546
85. Gordlieva S., Kanakov O., Ivanchenko M., et al. Brain aging and garbage cleaning : Modelling the role of sleep, glymphatic system, and microglia senescence in the propagation of inflammaging. *Semin Immunopathol.* 2020;42(5):647–665. doi: 10.1007/s00281-020-00816-x
86. Nedergaard M., Goldman S.A. Brain drain. *Sci Am.* 2016;314(3):44–9. doi: 10.1038/scientificamerican0316-44
87. Xie L., et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342:373–377.
88. Villafuerte G., et al. Sleep deprivation and oxidative stress in animal models: a systematic review. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:234952.
89. Dworak M., et al. Sleep and brain energy levels: ATP changes during sleep. *J Neurosci.* 2010;30:9007–9016.
90. Everson C.A., et al. Cell injury and repair resulting from sleep loss and sleep recovery in laboratory rats. *Sleep.* 2014;37:1929–1940.
91. Mander B.A., et al. beta-amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nat Neurosci.* 2015;18:1051–1057.
92. Roh J.H., et al. Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of beta-amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. *Sci Transl Med.* 2012;4:150ra122.
93. Kress B.T., Iliff J.J., Xia M., et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* 2014;76(6):845–61. doi: 10.1002/ana.24271
94. Zhou Y., Cai J., Zhang W., et al. Impairment of the Glymphatic Pathway and Putative Meningeal Lymphatic Vessels in the Aging Human. *Ann Neurol.* 2020;87(3):357–369. doi: 10.1002/ana.25670
95. Zavecz Z., Shah V.D., Murillo O.G., et al. NREM sleep as a novel protective cognitive reserve factor in the face of Alzheimer's disease pathology. *BMC Med.* 2023;21(1):156. doi: 10.1186/s12916-023-02811-z
96. Da Mesquita S., Papadopoulos Z., Dykstra T., et al. Meningeal Lymphatics Affect Microglia Responses and Anti-A β Immunotherapy. *Nature.* 2021;593:255–260. doi: 10.1038/s41586-021-03489-0
97. Blinkouskaya Y., Caçõilo A., Gollamudi T., et al. Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. *Mech Ageing Dev.* 2021;200:111575. doi: 10.1016/j.mad.2021.111575
98. Sun H., Paixao L., Oliva J.T., et al. Brain age from the electroencephalogram of sleep. *Neurobiol Aging.* 2019;74:112–120. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.016
99. Mander B.A., Winer J.R., Walker M.P. Sleep and Human Aging. *Neuron.* 2017;94(1):19–36. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.004
100. Scullin M.K. Do Older Adults Need Sleep? A Review of Neuroimaging, Sleep, and Aging Studies. *Curr Sleep Med Rep.* 2017;3(3):204–214. doi: 10.1007/s40675-017-0086-z
101. Carrier J., Land S., Buysse D.J., et al. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20–60 years old). *Psychophysiology.* 2001;38(2):232–42.
102. Larsen L.H., Moe K.E., Vitiello M.V., et al. Age trends in the sleep EEG of healthy older men and women. *J. Sleep Res.* 1995;4:160e172.
103. Purcell S.M., Manoach D.S., Demanuele C., et al. Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nat Commun.* 2017;8:15930. doi: 10.1038/ncomms15930
104. Paixao L., Sikka P., Sun H., et al. Excess brain age in the sleep electroencephalogram predicts reduced life expectancy. *Neurobiol Aging.* 2020;88:150–155. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.015
105. Yook S., Park H.R., Park C., et al. Novel neuroelectrophysiological age index associated with imaging features of brain aging and sleep disorders. *Neuroimage.* 2022;264:119753. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119753
106. Czeisler C.A. Buxton O.M. Human Circadian Timing System and Sleep-Wake Regulation // Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th Edition. 2017.
107. Gurcharan Kaur et al. Brain and Mental Health in Ageing. 2024.
108. Thompson K.I., Chau M., Lorenzetti M.S., et al. Acute sleep deprivation disrupts emotion, cognition, inflammation, and cortisol in young healthy adults. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:945661.
109. Yeager M.P., Pioli P.A., Guyre P.M. Cortisol exerts bi-phasic regulation of inflammation in humans. *Dose-Response.* 2011;9(3).
110. Jones C., Gwenin C. Cortisol level dysregulation and its prevalence—is it nature's alarm clock? *Physiol Rep.* 2021;8(24):14644.
111. Abbott S.A., Malkani R.G., Zee P.Z. Circadian Dysregulation in Mental and Physical Health // Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th Edition. 2017.
112. Kim S.J., Lim Y.C., Suh I.B., et al. Disrupted sleep maintenance is associated with altered circadian phase and phase angle in community-dwelling adults. *Sleep Med.* 2020;73:250–256.
113. Humpston C., Benedetti F., Serfaty M., et al. Chronotherapy for the rapid treatment of depression: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;261:91–102.

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ КАК КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР В СТАРЕНИИ: МЕХАНИЗМЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

DOI: 10.37586/2949-4745-3-2024-154-160

УДК: 616-01/09

Мельницкая А.А.^{ID*}, Мачехина Л.В.^{ID}, Ильющенко А.К.^{ID}, Стражеско И.Д.^{ID}

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ОСП
«Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку Мельницкая А.А. E-mail: melnickaya_aa@rgnkc.ru

Резюме

В статье обсуждаются механизмы влияния кишечного микробиома на старение человека и связанные с ним заболевания. Авторы рассматривают изменения в составе микробиоты с возрастом и их влияние на воспаление, иммунный ответ и проницаемость кишечного барьера. Особое внимание уделено патогенетическим взаимосвязям между кишечной микробиотой и развитием сердечно-сосудистых, метаболических и нейродегенеративных заболеваний. Отмечается роль дисбаланса в микробиоме — дисбиоза — как одного из ключевых механизмов ускорения процессов старения. В обзоре представлен комплексный анализ современных исследований, демонстрирующих влияние микробных метаболитов на системы организма через оси «кишечник — мозг», «кишечник — сердечно-сосудистая система» и «кишечник — эндокринная система».

Ключевые слова: кишечная микробиота; старение; дисбиоз; инфламэйджинг; нейродегенеративные заболевания; сердечно-сосудистые заболевания; метаболические заболевания.

Для цитирования: Мельницкая А.А., Мачехина Л.В., Ильющенко А.К., Стражеско И.Д. Кишечный микробиом как ключевой фактор в старении: механизмы и последствия для здоровья. *Проблемы геронауки*. 2024; 3(7): 154–160. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-154-160

THE GUT MICROBIOME AS A CENTRAL PLAYER IN AGING: MECHANISMS AND HEALTH OUTCOMES

Melnitskaia A.A.^{ID*}, Matchekhina L.V.^{ID}, Ilyushchenko A.K.^{ID}, Strazhesko I.D.^{ID}

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

* Corresponding author Melnitskaia A.A. E-mail: melnickaya_aa@rgnkc.ru

Abstract

The article explores the mechanisms by which the gut microbiome influences human aging and associated diseases. The authors examine age-related changes

in the composition of the microbiota and their effects on inflammation, immune response, and intestinal barrier permeability. Special attention is given to the pathogenic interactions between the gut microbiota and the development of cardiovascular, metabolic, and neurodegenerative diseases. The role of microbiome imbalance, known as dysbiosis, is highlighted as one of the key mechanisms accelerating the aging process. The review provides a comprehensive analysis of recent studies that demonstrate the impact of microbial metabolites on various body systems through the «gut-brain,» «gut-cardiovascular,» and «gut-endocrine» axes.

Keywords: gut microbiota; aging; dysbiosis; inflammaging; neurodegenerative diseases; cardiovascular diseases; metabolic diseases.

For citation: Melnitskaia A.A., Matchekhina L.V., Ilyushchenko A.K., Strazhesko I.D. The gut microbiome as a central player in aging: mechanisms and health outcomes. *Problems of Geroscience*. 2024; 3(7): 154–160. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-154-160

ВВЕДЕНИЕ

Старение населения становится одной из ключевых проблем здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2050 году количество людей старше 60 лет удвоится и составит около 2 млрд человек, что создаст значительное бремя для систем здравоохранения и социального обеспечения [1]. Увеличение продолжительности жизни человека ведет к росту глобального бремени возраст-ассоциированных заболеваний, и в связи с этим исследование механизмов старения приобретает все большую значимость.

На сегодняшний день известно 12 признаков старения, предложенных в качестве основы для понимания процессов старения [2]. В 2022 году сообщалось о нескольких дополнительных механизмах, которые также задействованы в патогенезе старения, в частности, о дисбалансе кишечной микробиоты [3]. Микробиота кишечника представляет собой совокупность микроорганизмов — бактерий, вирусов, грибов и архей, — живущих в пищеварительном тракте человека [4]. Микробиом человека играет ключевую роль в поддержании здоровья, влияя на метаболические и иммунные процессы.

С возрастом состав и функциональные возможности микробиома изменяются, что может приводить к развитию хронических воспалительных процессов, связанных с прогрессированием возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения и нейродегенеративные патологии [5, 6, 7]. Таким образом, поддержание баланса микробиоты может рассматриваться как важный фактор, влияющий на замедление процессов старения.

В обзоре на примере отдельных возраст-ассоциированных состояний нами будут рассмотрены ключевые механизмы, через которые сообщество

микроорганизмов кишечника влияет на здоровье человека, провоцируя и ускоряя процессы старения, а также будут описаны изменения, наблюдаемые в таких моделях ускоренного старения, как сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания и метаболические нарушения.

РАЗВИТИЕ И СТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА

Становление кишечного микробиома — это сложный динамический процесс, который начинается еще на внутриутробном этапе. Самый динамичный этап, так называемое «окно в 1000 дней», характеризуется активным заселением кишечной экосистемы под влиянием материнского микробиома, способа родоразрешения, гестационного возраста, вида кормления и других факторов [8, 9, 10]. Значительный скачок в формировании кишечного микробиома происходит во время окончания грудного вскармливания и начала приема твердой пищи. Этот переходный этап характеризуется увеличением **альфа-разнообразия** кишечного микробиома, то есть приростом количества микроорганизмов и равномерным распределением таксономических групп, и оканчивается стабилизацией кишечной микрофлоры. Первый этап становления кишечного микробиома завершается, по разным данным, в возрасте от 3 до 6 лет [11].

Кишечная микробиота взрослого человека характеризуется высокой степенью устойчивости и адаптивности. Эта стабильная фаза сохраняется на протяжении большей части взрослой жизни, хотя может подвергаться изменениям под воздействием факторов окружающей среды и образа жизни. Считается, что созревшая микробиота представлена преимущественно одним типом архей — Euryarchaeota, а также **пятью основными типами бактерий**: Firmicutes (включает

классы Clostridia, Bacilli и Negativicutes), Bacteroidetes (включает Flavobacteria, Bacteroidia, Sphingobacteria и Cytophagia), Actinobacteria, Verrucomicrobia и Proteobacteria [12, 13].

Исследования на когортах пожилых людей демонстрируют, что изменения в составе и функциях бактериальных таксонов становятся более заметными с увеличением хронологического возраста, особенно после 60–70 лет [14, 15]. С возрастом наблюдается **уменьшение количества и разнообразия бактериальных видов**, составляющих ядро микробиоты, что часто приводит к дисбалансу между комменсальными бактериями и патобионтами. Это вызывает функциональные нарушения, усиливает колонизацию оппортунистической и патогенной флорой, способствует выработке токсинов и провоспалительных цитокинов, поддерживая хроническое воспаление, которое, в свою очередь, приводит к нездоровому старению.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВОЗРАСТНОГО ДИСБИОЗА

В здоровом организме взаимодействие между микробиомом и иммунной системой происходит по принципу двунаправленной оси. Существенная часть иммунной функции направлена на поддержание гомеостаза с микробиотой (до 70% лимфоцитов сосредоточено в лимфоидной ткани кишечника [14]). Микробиота выполняет ключевые функции в регуляции иммунных реакций: она продуцирует короткоцепочечные жирные кислоты, синтезирует витамины группы В и витамин К, а также защищает организм от патогенов благодаря продукции бактериоцинов [14, 16]. Все эти вещества оказывают иммуномодулирующее воздействие, стимулируя синтез иммуноглобулина А, снижая уровень провоспалительных цитокинов и активируя регуляторные Т-клетки [16].

Одной из ключевых причин формирования возрастного дисбиоза является истощение иммунной системы — процесс, известный как иммуностарение. Хроническая антигенная нагрузка, возникающая в результате постоянной активации врожденной иммунной системы экзогенными факторами, приводит к дисбалансу между про- и противовоспалительными реакциями и развитию хронического низкоуровневого воспаления — инфламэйджинга [6]. Хроническое воспаление, сопровождаемое избыточной экспрессией воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), нарушает синтез белков плотных контактов [17], что приводит к увеличению кишечной проницаемости, усиливает транслокацию бактерий, их метаболитов и эндотоксинов, таких как липополисахариды, в системный кровоток [12, 16]. Это, в свою очередь, активирует иммунные клетки через Toll-подобные рецепторы (TLR), что усиливает воспаление и приводит к еще большему повреждению кишечного эпителия [13, 16]. Нарушение барьерной функции способствует дальнейшему ухудшению микробного состава, замыкая «порочный круг».

Важную роль в развитии возрастного дисбиоза играют экзогенные факторы, такие как использование антибиотиков и других лекарственных препаратов, психоэмоциональные перегрузки и накопление стресса, изменение образа жизни, в частности смена рациона питания и снижение уровня физической активности [14, 17, 18]. Эти факторы влияют на состав микробиоты, снижая содержание ее полезных компонентов и создавая условия для роста оппортунистических и патогенных микроорганизмов [17].

Количественные и качественные изменения в микробном составе могут влиять на эффективность работы иммунитета и вызывать воспаление в органах, удаленных от кишечника, приводя к нарушению двустороннего взаимодействия между кишечником и внекишечными тканями [5, 6, 14] (см. блок 1).

Блок 1. Оси взаимодействия кишечника и внекишечных органов и систем

Некоторые оси взаимодействия кишечника с внекишечными органами и системами, которые патогенетически могут быть связаны с таким механизмом старения, как дисбаланс кишечной микробиоты:

- Кишечник — мозг (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона)
- Кишечник — сердечно-сосудистая система (атеросклероз, ИБС)
- Кишечник — поджелудочная железа (инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа)
- Кишечник — печень (МАЗБ, фиброз печени)
- Заболевания желудочно-кишечного тракта (рак толстой кишки, Clostridium difficile ассоциированная диарея)
- Кишечник — мышцы (саркопения)
- Кишечник — кости (остеопороз, ревматоидный артрит)
- Кишечник — кожа (псориаз, экзема)

МИКРОБИОТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В последние годы все больше данных указывает на то, что изменения в составе и функциях кишечной микробиоты могут играть важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Зиганшина и др. подтвердили высокое бактериальное разнообразие в атеросклеротических бляшках и сообщили, что несколько видов бактерий коррелируют с некоторыми клиническими параметрами, включая уровень общего холестерина [19].

Кишечная микробиота оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему через метаболиты, такие как **триметиламин-N-оксид (ТМАО)** и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). ТМАО образуется из триметиламина, который синтезируется кишечными бактериями при метаболизме холина и L-карнитина, содержащихся в продуктах животного

происхождения. Исследования показали, что повышенные уровни ТМАО коррелируют с прогрессированием атеросклероза и повышенным риском сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность [20]. ТМАО участвует в регуляции обмена холестерина и может увеличивать воспалительные процессы и образование атеросклеротических бляшек, что подтверждается исследованиями на клинических когортах. Метаболиты микробиоты, включая ТМАО, были предложены в качестве предикторов сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХСН [21].

Короткоцепочечные жирные кислоты, такие как ацетат и бутират, производимые микробиотой из пищевых волокон, оказывают модулирующее воздействие на сердечно-сосудистую систему. Введение ацетата или бутирата в экспериментальных моделях снижало артериальное давление [22, 23], а недавние исследования показали, что пероральный прием бутирата у людей с диабетом 2 типа приводил к достоверному снижению систолического и диастолического давления [24]. Механизмы воздействия КЦЖК включают активацию специфических рецепторов, которые регулируют эндотелиальную функцию и артериальное давление [25, 26].

Липополисахарид (ЛПС), компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, является еще одним важным фактором, связывающим дисбиоз кишечника с сердечно-сосудистыми заболеваниями. ЛПС индуцирует воспаление сосудов, активируя макрофаги и вызывая окислительный стресс, апоптоз клеток и пролиферацию гладкомышечных клеток, что ускоряет атерогенез [20]. Пептидогликаны, компонент клеточной стенки грамположительных бактерий и второстепенный компонент грамотрицательных бактерий, также могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний: они были обнаружены в клетках атеросклеротических бляшек человека и связаны с более выраженным воспалением [27].

В составе кишечной микрофлоры, который наблюдается у людей с различными типами сердечно-сосудистых заболеваний, происходят изменения, нехарактерные для резидентной фекальной микрофлоры здоровых людей. Так, в одном из крупнейших метагеномных исследований было установлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца повышено количество бактерий семейства Enterobacteriaceae и бактерий, связанных с полостью рта, а также снижено количество представителей, продуцирующих масляную кислоту [28].

Таким образом, кишечная микробиота играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний через продукцию метаболитов, таких как ТМАО и КЦЖК, а также через активацию воспалительных процессов посредством эндотоксинов. Изменения в составе микробиоты могут способствовать развитию ИБС, артериальной гипертензии и ХСН.

МИКРОБИОТА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Кишечная микробиота оказывает значительное влияние на развитие метаболических нарушений через продукцию короткоцепочечных жирных кислот и регуляцию синтеза гормонов. Короткоцепочечные жирные кислоты регулируют выделение анорексигенных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и пептид YY (PYY), что улучшает секрецию инсулина, замедляет переваривание пищи и усиливает чувство сытости, снижая аппетит [29, 30, 31]. Бутират укрепляет барьерную функцию кишечника, предотвращая проникновение воспалительных молекул, таких как липополисахариды, что снижает системное воспаление — один из факторов, способствующих развитию инсулинорезистентности и ожирения [32].

Желчные кислоты также играют важную роль в регуляции метаболических процессов. Под воздействием микробиоты происходит их вторичная трансформация, что активирует фарнезоидный X-рецептор (FXR) и рецептор 5, связанный с белком Takeda G (TGR5). Эти рецепторы регулируют обмен глюкозы и липидов, улучшая чувствительность к инсулину и стимулируя термогенез, что способствует защите от ожирения и диабета 2 типа [32]. Другие метаболиты, такие как триметиламин-N-оксид (ТМАО), также играют важную роль в развитии инсулинорезистентности, активируя воспалительные пути и нарушая выведение холестерина, что способствует системному воспалению и усугубляет метаболические нарушения [32, 33].

Некоторые виды бактерий вовлечены в развитие метаболических нарушений. Например, увеличение количества бактерий типа Proteobacteria, таких как Proteus mirabilis и Escherichia coli, связано с усилением воспалительных процессов в кишечнике [34, 35, 36]. Липополисахариды, продуцируемые этими бактериями, активируют воспалительные пути, что увеличивает риск инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Одновременно снижение количества полезных бактерий, таких как Akkermansia muciniphila, связано с повышенным риском инсулинорезистентности, особенно среди людей с ожирением [37]. Увеличение уровня Prevotella copri было связано с ухудшением толерантности к глюкозе и развитием инсулинорезистентности, которая предшествует развитию сахарного диабета 2 типа [38].

Данные об изменении видового разнообразия при метаболических нарушениях противоречивы. В работе Сюй с соавт. выявлено уменьшение альфа-разнообразия в фекальном микробиоме людей с ожирением, что свидетельствует о связи состояния микробиома с инсулинорезистентностью и системным воспалением [39]. Исследование Тингхольм с соавт. также продемонстрировало, что значительные изменения в составе микробиоты были связаны именно с ожирением, а не с сахарным диабетом 2 типа [40].

В то же время метаанализы не обнаружили практически никакой разницы в микробиоме кишечника у тучных и худых участников, хотя в мышинных моделях состав микробиома был связан с ожирением [41]. При этом небольшое количество исследований на людях показало увеличение соотношения Firmicutes / Bacteroidetes у пациентов с ожирением [39]. Подобное увеличение ранее наблюдалось в опытах на мышах, которым давали пищу с высоким содержанием жиров [42].

МИКРОБИОТА И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В настоящее время установлено, что ось «кишечник — мозг» играет важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Эта ось представляет собой сложную систему взаимодействий между кишечником и центральной нервной системой, включающую нейронные, гормональные и иммунные пути [43, 44]. Кишечная микробиота синтезирует метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, которые регулируют иммунные функции и секрецию нейротрансмиттеров, включая гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и серотонин (5-НТ) [45, 46, 47]. Эти вещества играют важную роль в регуляции когнитивных функций, настроения и уровня тревожности. Дисбаланс в составе микробиоты и связанный с ним дисбиоз могут способствовать нейродегенеративным процессам через механизмы воспаления, окислительного стресса и метаболических нарушений.

Липополисахариды, продуцируемые грамотрицательными бактериями кишечника, попадая в кровоток, могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать микроглию — клетки, ответственные за иммунную защиту в центральной нервной системе [48]. Активация микроглии сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как TNF, TLR2 и IL-6, что усиливает воспаление и повреждение нейронов, способствуя развитию болезней Альцгеймера и Паркинсона [49].

Триметиламин-N-оксид также может проникать через гематоэнцефалический барьер, а его повышенные уровни коррелируют с прогрессированием нейродегенеративных заболеваний. Бактерии, такие как Anaerococcus, Desulfovibrio и Clostridium, участвуют в преобразовании триметиламина, который в дальнейшем окисляется в печени до ТМАО. О способности ТМАО преодолевать гематоэнцефалический барьер свидетельствует его наличие в цереброспинальной жидкости у пациентов с когнитивными нарушениями, характерными для болезни Альцгеймера [50]. Триметиламин-N-оксид способствует воспалению и окислительному стрессу в мозге, повреждая нейроны и нарушая их функционирование [51]. Кроме того, триметиламин-N-оксид увеличивает активность β -секретазы, что усиливает накопление амилоидных

белков, усугубляя патогенез болезни Альцгеймера [49]. Было обнаружено, что высокие уровни ТМАО в крови усугубляют патологию мозга, связанную с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона, и усугубляют нейровоспаление в моделях на мышах [52, 53].

Триптофан — аминокислота, которая является предшественником серотонина (5-НТ). Хотя большая часть триптофана, полученного из белка, всасывается в тонком кишечнике, некоторое количество триптофана достигает толстого кишечника, где он расщепляется рядом комменсальных микробов [54]. Нарушения баланса метаболитов триптофана могут способствовать развитию нейровоспаления и прогрессированию БА и БП. В частности, хинолиновая кислота, которая образуется в процессе метаболизма триптофана, вызывает эксайтотоксичность через активацию NMDA-рецепторов, что ведет к нейродегенерации [55, 56]. Более того, бактерии, такие как Lactobacillus и Escherichia coli, могут непосредственно продуцировать серотонин, влияя на когнитивные функции и настроение [49].

Амилоиды бактериального происхождения имеют сходство с амилоидами ЦНС, в связи с чем могут способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний через механизмы молекулярной мимикрии [49]. Эти амилоиды могут вызывать перекрестное сворачивание амилоидных белков хозяина, таких как альфа-синуклеин и β -амилоид, что способствует развитию болезней Паркинсона и Альцгеймера. Так, есть данные, что животные, подвергшиеся воздействию Escherichia coli, которая производит амилоидные белки, показали повышенные уровни альфа-синуклеина как в кишечнике, так и в головном мозге [57].

Исследования также показали, что изменения в составе кишечной микробиоты могут быть связаны с прогрессированием болезни Паркинсона. Снижение уровня семейства Prevotellaceae может быть важным биомаркером для диагностики болезни Паркинсона. При этом заболевании также было отмечено увеличение количества Akkermansia, Bifidobacterium и Lactobacillus и уменьшение числа Roseburia, Faecalibacterium, Blautia и Lachnospiraceae. Эти изменения тесно связаны с продолжительностью болезни, временем ее начала, а также с двигательными и не-двигательными нарушениями [58, 59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения в составе и функциях кишечной микробиоты, связанные с процессами старения, играют важную роль в развитии возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, метаболические и нейродегенеративные патологии. Исследования показывают, что дисбиоз кишечника способствует хроническому воспалению, ухудшению иммунного ответа и повышению проницаемости кишечного барьера, что приводит к нарушению гомеостаза и ускорению старения организма. Таким

образом, микробиота рассматривается как важный компонент, влияющий на процессы старения и поддержание здоровья.

Понимание механизмов взаимодействия между кишечной микробиотой и различными системами организма, такими как оси «кишечник — мозг», «кишечник — сердечно-сосудистая система», «кишечник — эндокринная система», открывает новые перспективы для разработки профилактических и терапевтических стратегий. Восстановление микробного баланса, поддержание разнообразия микробиоты и снижение уровня системного воспаления могут стать важными мерами для замедления процессов старения и улучшения качества жизни в пожилом возрасте.

Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе изменений микробиоты с возрастом, а также для разработки эффективных интервенций, направленных на предотвращение дисбиоза и его последствий. Разработка персонализированных подходов к восстановлению микробного баланса может сыграть ключевую роль в поддержании здоровья и продлении активной жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках программы «Приоритет 2030».

Acknowledgments. This work was carried out with financial support from the Priority 2030 programme.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарности. Благодарность журналу «Проблемы геронауки» за возможность публикации статьи «Кишечный микробиом как ключевой фактор в старении: механизмы и последствия для здоровья».

ORCID АВТОРОВ:

Мельницкая А.А. — 0009-0009-0858-2053

Мачехина Л.В. — 0000-0002-2028-3939

Ильющенко А.К. — 0000-0002-3544-5347

Стражеско И.Д. — 0000-0002-3657-0676

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. World Health Organization. Ageing and health. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Published October 4, 2021. (дата обращения: 28.08.2024)
2. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243-278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001
3. Schmauck-Medina T., Molière A., Lautrup S., et al. New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(16):6829-6839. doi: 10.18632/aging.204248
4. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836. Published 2017 May 16. doi: 10.1042/BCJ20160510

5. Li Y., Tian X., Luo J., Bao T., Wang S., Wu X. Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):285. Published 2024 May 24. doi: 10.1186/s12964-024-01663-1
6. Ling Z., Liu X., Cheng Y., Yan X., Wu S. Gut microbiota and aging. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(13):3509-3534. doi: 10.1080/10408398.2020.1867054
7. Ghosh T.S., Das M., Jeffery I.B., O'Toole P.W. Adjusting for age improves identification of gut microbiome alterations in multiple diseases. *Elife*. 2020;9:e50240. Published 2020 Mar 11. doi: 10.7554/eLife.50240
8. Napolini N.F., Schüroff P.A., Figueiredo M.J., et al. The Gut Microbiome in the First One Thousand Days of Neurodevelopment: A Systematic Review from the Microbiome Perspective. *Microorganisms*. 2024;12(3):424. Published 2024 Feb 20. doi: 10.3390/microorganisms12030424
9. Rodríguez J.M., Murphy K., Stanton C., et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26050. Published 2015 Feb 2. doi: 10.3402/mehd.v26.26050
10. Li H., Wang J., Wu L. et al. The impacts of delivery mode on infant's oral microflora. *Sci Rep* 8, 11938 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-30397-7
11. Martino C., Dillmore A.H., Burcham Z.M. et al. Microbiota succession throughout life from the cradle to the grave. *Nat Rev Microbiol* 20, 707-720 (2022). doi: 10.1038/s41579-022-00768-z
12. Di Vincenzo F., Del Gaudio A., Petito V., Lopetuso L.R., Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024;19(2):275-293. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w
13. Weiss G.A., Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(16):2959-2977. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x
14. Buford T.W. (Dis)Trust your gut: the gut microbiome in age-related inflammation, health, and disease. *Microbiome* 5, 80 (2017). doi: 10.1186/s40168-017-0296-0
15. de la Cuesta-Zuluaga J., Kelley S.T., Chen Y., et al. Age- and Sex-Dependent Patterns of Gut Microbial Diversity in Human Adults. *mSystems*. 2019;4(4):e00261-19. Published 2019 May 14. doi: 10.1128/mSystems.00261-19
16. Gadecka A., Bielak-Zmijewska A. Slowing Down Ageing: The Role of Nutrients and Microbiota in Modulation of the Epigenome. *Nutrients*. 2019;11(6):1251. Published 2019 Jun 1. doi: 10.3390/nu11061251
17. DeJong E.N., Surette M.G., Bowdish D.M. The Gut Microbiota and Unhealthy Aging: Disentangling Cause from Consequence. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):180-189. doi: 10.1016/j.chom.2020.07.013
18. Alseghiani A.S., Shah Z.A.. The influence of gut microbiota alteration on age-related neuroinflammation and cognitive decline. *Neural Regen Res*. 2022;17(11):2407-2412. doi: 10.4103/1673-5374.335837
19. Ziganshina E.E., Sharifullina D.M., Lozhkin A.P., Khayrullin R.N., Ignatyev I.M., Ziganshin A.M. Bacterial Communities Associated with Atherosclerotic Plaques from Russian Individuals with Atherosclerosis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164836. Published 2016 Oct 13. doi: 10.1371/journal.pone.0164836
20. Battson M.L., Lee D.M., Weir T.L., Gentile C.L. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *J Nutr Biochem*. 2018;56:1-15. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.12.010
21. Tang W.H., Wang Z., Fan Y., et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(18):1908-1914. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.617
22. Kondo T., Kishi M., Fushimi T., Ugajin S., Kaga T. Vinegar intake reduces body weight, body fat mass, and serum triglyceride levels in obese Japanese subjects. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2009;73(8):1837-1843. doi: 10.1271/bbb.90231
23. Wang L., Zhu Q., Lu A., et al. Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro) renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2017;35(9):1899-1908. doi: 10.1097/HJH.0000000000001378

24. Roshanravan N., Mahdavi R., Alizadeh E., et al. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Metab Res.* 2017;49(11):886-891. doi: 10.1055/s-0043-119089
25. Natarajan N., Hori D., Flavahan S., et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol Genomics.* 2016;48(11):826-834. doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2016
26. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes.* 2014;5(2):202-207. doi: 10.4161/gmic.27492
27. Laman J.D., Schoneveld A.H., Moll F.L., van Meurs M., Pasterkamp G. Significance of peptidoglycan, a proinflammatory bacterial antigen in atherosclerotic arteries and its association with vulnerable plaques. *Am J Cardiol.* 2002;90(2):119-123. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02432-3
28. Jie Z., Xia H., Zhong S.L., et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2017;8(1):845. Published 2017 Oct 10. doi: 10.1038/s41467-017-00900-1
29. Amabebe E., Robert F.O., Agbalalah T., Orubu E.S. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr.* 2020;123(10):1127-1137. doi: 10.1017/S0007114520000380
30. Upadhyaya S., Banerjee G. Type 2 diabetes and gut microbiome: at the intersection of known and unknown. *Gut Microbes.* 2015;6(2):85-92. doi: 10.1080/19490976.2015.1024918
31. Harsch I.A., Konturek P.C. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into «Old» Diseases. *Med Sci (Basel).* 2018;6(2):32. Published 2018 Apr 17. doi: 10.3390/medsci6020032
32. Wu J., Yang K., Fan H., Wei M., Xiong Q. Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1114424. Published 2023 May 9. doi: 10.3389/fendo.2023.1114424
33. de Vos W.M., Tilg H., Van Hul M., Cani P.D. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut.* 2022;71(5):1020-1032. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326789
34. Allegretti J.R., Kassam Z., Mullish B.H., et al. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):855-863.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.006
35. Rhodes J.M.. The role of *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2007;56(5):610-612. doi: 10.1136/gut.2006.111872
36. Zhang J., Hoedt E.C., Liu Q., et al. Elucidation of *Proteus mirabilis* as a Key Bacterium in Crohn's Disease Inflammation. *Gastroenterology.* 2021;160(1):317-330.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.036
37. Pai C.S., Wang C.Y., Hung W.W., et al. Interrelationship of Gut Microbiota, Obesity, Body Composition and Insulin Resistance in Asians with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pers Med.* 2022;12(4):617. Published 2022 Apr 11. doi: 10.3390/jpm12040617
38. Pedersen H.K., Gudmundsdottir V., Nielsen H.B., et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature.* 2016;535(7612):376-381. doi: 10.1038/nature18646
39. Xu Z., Jiang W., Huang W., Lin Y., Chan F.K., Ng S.C. Gut microbiota in patients with obesity and metabolic disorders — a systematic review. *Genes Nutr.* 2022;17(1):2. Published 2022 Jan 29. doi: 10.1186/s12263-021-00703-6
40. Thingholm L.B., Rühlemann M.C., Koch M., et al. Obese Individuals with and without Type 2 Diabetes Show Different Gut Microbial Functional Capacity and Composition. *Cell Host Microbe.* 2019;26(2):252-264.e10. doi: 10.1016/j.chom.2019.07.004
41. Duvallet C., Gibbons S.M., Gurry T., Irizarry R.A., Alm E.J.. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun.* 2017;8(1):1784. Published 2017 Dec 5. doi: 10.1038/s41467-017-01973-8
42. Bisanz J.E., Upadhyay V., Turnbaugh J.A., Ly K., Turnbaugh P.J. Meta-Analysis Reveals Reproducible Gut Microbiome Alterations in Response to a High-Fat Diet. *Cell Host Microbe.* 2019;26(2):265-272.e4. doi: 10.1016/j.chom.2019.06.013
43. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015;277:32-48. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027
44. Dinan T.G., Cryan J.F. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol.* 2017;595(2):489-503. doi: 10.1113/JP273106
45. Kennedy P.J., Cryan J.F., Dinan T.G., Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology.* 2017;112(Pt B):399-412. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002
46. Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol* 18, 2 (2017). doi: 10.1186/s12865-016-0187-3
47. Rowland I., Gibson G., Heinken A. et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr* 57, 1–24 (2018). doi: 10.1007/s00394-017-1445-8
48. Wendeln A.C., Degenhardt K., Kaurani L., et al. Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks. *Nature.* 2018;556(7701):332-338. doi: 10.1038/s41586-018-0023-4
49. Philip Mani A., Balasubramanian B., Mali L.A., Joseph K.S., Meyyazhagan A., Pappuswamy M., Joseph B.V. The Role of the Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases. *Microbiology Research.* 2024; 15(2):489-507. <https://doi.org/10.3390/microbiolres15020033>
50. Vogt N.M., Romano K.A., Darst B.F., et al. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy* 10, 124 (2018). doi: 10.1186/s13195-018-0451-2
51. Del Rio D., Zimetti F., Caffarra P., Tassotti M., Bernini F., Brighenti F., Zini A., Zanotti I. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine-N-Oxide Is Present in Human Cerebrospinal Fluid. *Nutrients.* 2017; 9(10):1053. doi: 10.3390/nu9101053
52. Qiao C.M., Quan W., Zhou Y., et al. Orally Induced High Serum Level of Trimethylamine N-oxide Worsened Glial Reaction and Neuroinflammation on MPTP-Induced Acute Parkinson's Disease Model Mice. *Mol Neurobiol.* 2023;60(9):5137-5154. doi: 10.1007/s12035-023-03392-x
53. Zhang Y., Jian W. Signal Pathways and Intestinal Flora through Trimethylamine N-oxide in Alzheimer's Disease. *Curr Protein Pept Sci.* 2023;24(9):721-736. doi: 10.2174/1389203724666230717125406
54. Gao K., Mu C.L., Farzi A., Zhu W.Y. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr.* 2020;11(3):709-723. doi: 10.1093/advances/nmz127
55. Braidy N., Grant R., Adams S., et al. Mechanism for Quinolinic Acid Cytotoxicity in Human Astrocytes and Neurons. *Neurotox Res* 16, 77–86 (2009). doi: 10.1007/s12640-009-9051-z
56. Tanaka M., Török N., Tóth F., Szabó Á., Vécsei L. Co-Players in Chronic Pain: Neuroinflammation and the Tryptophan-Kynurenine Metabolic Pathway. *Biomedicines.* 2021; 9(8):897. doi: 10.3390/biomedicines9080897
57. Kowalski K., Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):48-60. doi: 10.5056/jnm18087
58. Tan A.H., Lim S.Y., Lang A.E. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease — from basic research to the clinic. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(8):476-495. doi: 10.1038/s41582-022-00681-2
59. Wang Q., Luo Y., Ray Chaudhuri K., Reynolds R., Tan E.K., Pettersson S. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options. *Brain.* 2021;144(9):2571-2593. doi: 10.1093/brain/awab156

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арбатский Михаил Спартакович, канд. экон. наук, заведующий лабораторией искусственного интеллекта и биоинформатики, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Arbatskiy Mikhail S., MD, PhD, Head of the Laboratory of Artificial Intelligence and Bioinformatics, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.
ORCID ID: 0000-0003-4188-1898

Баландин Дмитрий Евгеньевич, лаборант, лаборатория биоинформатики и искусственного интеллекта, Институт изучения старения, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Российский геронтологический научно-клинический центр.

Balandin Dmitry E., lab technician, Laboratory of Artificial Intelligence and Bioinformatics, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.
ORCID ID: 0009-0008-6274-5602

Василевская Виктория Виталиевна, ординатор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Российский геронтологический научно-клинический центр.

Vasilevskaya Victoria V., Resident, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre.
ORCID ID: 0009-0006-7936-7308

Ильющенко Анна Константиновна, врач-терапевт, младший научный сотрудник лаборатории биомаркеров старения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Ilyushchenko Anna K., MD, internist, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.
ORCID ID: 0000-0002-3544-5347
eLibrary SPIN: 5507-2852
AuthorID: 1160174

Исаев Руслан Ибрагимович, младший научный сотрудник лаборатории нейрогериатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Российский геронтологический научно-клинический центр.

Isaev Ruslan I., MD, Junior Researcher, Laboratory of Neurogeriatrics, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.
ORCID ID: 0000-0002-5702-0630

Мараховская Елизавета Андреевна, студентка 5-го курса Института мировой медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Marakhovskaya Yelyzaveta A., 5th year student, Institute of World Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.
ORCID ID: 0000-0001-7413-646X

Мачехина Любовь Викторовна, канд. мед. наук, заведующая лабораторией биомаркеров старения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Российский геронтологический научно-клинический центр.

Machekhina Lubov V., MD, PhD, Head of the Laboratory of Biomarkers of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.
Scopus: 57193319288
ResearcherID: Y-4534-2019
eLibrary SPIN: 6453-5835
ORCID ID: 0000-0002-2028-3939

Мельницкая Александра Андреевна, врач-гериатр, младший научный сотрудник лаборатории биомаркеров старения Российского геронтологического научно-клинического центра, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Melnitskaia Aleksandra A., MD, geriatrician, Junior Researcher, Laboratory of Biomarkers of Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.
ORCID ID: 0009-0009-0858-2053

Мхитарян Элен Араиковна, канд. мед. наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), заведующая лабораторией нейрогериатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр.

Mkhitaryan Elen A., MD, PhD, Associate Professor, Age-Related Diseases Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Laboratory of Neurogeriatrics, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.
ORCID ID: 0000-0003-2597-981X

Стражеско Ирина Дмитриевна, д-р мед. наук, заместитель директора по трансляционной медицине ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Российский геронтологический научно-клинический центр; ведущий научный сотрудник

отдела возраст-ассоциированных заболеваний медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова.

Strazhesko Irina D., MD, PhD, Deputy Director for Translational Medicine, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Leading Researcher at the Department of Age-Related Diseases, Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University.

Scopus: 6602316014

ORCID ID: 0000-0002-3657-0676

Чердак Мария Алексеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Cherdak Maria A., MD, PhD, Associate Professor, Age-Related Diseases Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Senior Researcher, Laboratory of Neurogeriatrics, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University.

Scopus: 57201377824

ResearcherID: AAI-9271-2021

ORCID ID: 0000-0002-9054-0881

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК