

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

КАФЕДРА ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ
С КУРСОМ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ПРОФПАТОЛОГИИ

Молекулярно-генетические аспекты старения и долгожительства

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2019

УДК 577.24:613.98(075.9)

ББК 52.5я73

М 75

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»
протокол № 8 от 19.11.2019.

Авторы:

Байда А.В., заведующий кафедрой геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии БелМАПО, к.м.н., доцент

Кильчевский А.В., научный руководитель лаборатории экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии НАН Беларуси, д.б.н., профессор, академик НАН Беларуси

Воронина Л.П., доцент кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии БелМАПО, к.м.н.

Михаленко Е.П., ведущий научный сотрудник лаборатории экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии НАН Беларуси, к.б.н.

Михалюк Р.А., доцент кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии БелМАПО, к.м.н.

Кузнецова Н.Б., доцент кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии БелМАПО, к.м.н.

Кузьминова Е.И., научный сотрудник лаборатории экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии НАН Беларуси

Рецензенты:

Суджаева С.Г., заведующий лабораторией кардиореабилитации ГУ «РНПЦ «Кардиология», д.м.н., профессор

Кафедра клинической фармакологии БГМУ

М 75 **Молекулярно-генетические аспекты старения и долгожительства:**
учеб.-метод. пособие /А.В.Байда, А.В. Кильчевский, Л.П. Воронина и др. – Минск: БелМАПО, 2019. – 38 с.

ISBN 978-985-584-385-7

В учебно-методическом пособии отражены и систематизированы данные зарубежных и отечественных исследований последнего десятилетия о молекулярно-генетических аспектах развития и оценки процессов старения. В настоящее время во всем мире активно ведутся исследовательские работы по поиску маркеров старения, в том числе, молекулярных и генетических, изменения в уровне которых в организме человека связывают с выживаемостью и состоянием здоровья в пожилом и старческом возрасте.

Данное учебно-методическое пособие предназначено для слушателей переподготовки по специальностям «Гериатрия», «Терапия», «Общая врачебная практика», «Генетика», а также слушателей повышения квалификации из числа врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-гериатров и врачей-генетиков.

УДК 577.24:613.98(075.9)

ББК 52.5я73

ISBN 978-985-584-385-7

© Байда А.В., [и др.], 2019

© Оформление БелМАПО, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Обозначения и сокращения	4
Введение	5
1. БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ И МАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ	7
1.1. Общее понятие о биологическом возрасте	7
1.2. Маркёры старения сосудов	9
1.3. Возрастные изменения в гормональной системе	9
1.4. Молекулярные и ДНК маркёры как предикторы старения	10
1.5. "Новые" биомаркёры старения	12
1.6. Роль физической и когнитивной активности в процессах старения	12
1.7. Особенности патологии людей старшего возраста	13
2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ	15
3. РОЛЬ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ NF-KAPPA B, FOXO3A И СИРТУИНОВ В ПРОЦЕССАХ ДОЛГОЛЕТИЯ	18
4. ГЕНЫ, ПОЛИМОРФИЗМ КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАН С МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ	24
5. КЛИНИКО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В БЕЛАРУСИ	29
5.1 Результаты проведенных исследований	29
5.2 Генетическое тестирование пациентов пожилого и старческого возраста в Беларуси	31
Заключение	34
Список использованной литературы	35

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ – артериальная гипертензия
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТ – длина теломер
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
м – мужчины
МТ – металлотионеины
ПЖ – продолжительность жизни
СД – сахарный диабет
СПВ – скорость пульсовой волны
ФНО – фактор некротизации опухолей
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ADD1 – ген аддуцина
APOE – ген белка апопротеина Е
FABP2 – ген протеина-2, связывающий жирные кислоты
FOXO3A – ген транскрипционного фактора FOXO3
CAT – ген каталазы
CETP – ген переносчика эфиров холестерина
LPL – ген липопротеинлипазы
NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пептид
NF-κB1 – ген универсального фактора транскрипции NF-κB
PPARG – ген рецептора, активируемый пролифератором пероксисом
PGC-1α – ген транскрипционного коактиватора ядерных рецепторов
REN – ген ренина
PON1 – ген параоксоназы
SIRT – белки семейства сиртуинов
SIRT1 – ген белка сиртуина 1
SOD2 – ген супероксиддисмутазы

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Организации Объединенных Наций в 2018 году количество жителей планеты старше 60 лет превысило 900 млн. человек, наполовину превышая данные 2000 года. В период до 2030 года ожидается рост количества пожилых людей еще более, чем на 50%, при этом около 8 - 10% составят лица старше 85 лет. Для Республики Беларусь коэффициент старения населения (удельный вес лиц старше 65 лет в структуре всего населения в процентах) в 2018 году составил около 20%.

Увеличение численности населения старшего возраста приводит к росту расходов на пенсионное обеспечение, необходимости создания профильной медицинской помощи, организации специальной социальной поддержки престарелых людей. Среди граждан данной категории происходит постоянное увеличение числа пациентов со сниженной двигательной активностью и возраст-ассоциированными заболеваниями. В связи с этим актуальной и социально значимой является задача сохранения физических, психических и интеллектуальных качеств человека в преклонном возрасте. Очевидно, что решение такой сложной задачи неразрывно связано с развитием фундаментальных представлений о причинах и условиях вариабельности ПЖ, о феноменах старения и долгожительства.

Индивидуальная продолжительность жизни человека зависит от морфофункциональных показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма. Факторы, определяющие индивидуальную продолжительность жизни, весьма разнообразны и могут быть разделены на внешние и внутренние. Первые включают питание, образ жизни, уровень и качество медицинского обслуживания. Вторые касаются, прежде всего, наследственности человека, его генов, контролирующих программу индивидуального развития.

Согласно современным представлениям старение – результат сложных изменений функций генов, вызванных мутациями, эпигенетической дерегуляцией, нарушением процессинга белков и их взаимодействия в метаболических путях. Основу старения составляет постепенная дегенерация всего транскриптома клетки, то есть нарушения функций регуляторных и структурных генов, вызываемые различными экзогенными и эндогенными факторами.

Несмотря на то, что в научных центрах мира проводится активный поиск генов, влияющих на продолжительность жизни человека, к настоящему времени полиморфизм генов-кандидатов долголетия исследован в ограниченном числе популяций, и полученные результаты неоднозначны.

Поэтому важной задачей является исследование полиморфизма генов-кандидатов старения и долголетия в популяциях разных народов мира.

Современный подход к проблеме управления здоровьем и долголетием и профилактике заболеваний в пожилом и старческом возрасте предполагает обязательный учет особенностей конкретных популяций (климато-географические особенности региона проживания, этнические, культурные и популяционно-генетические характеристики населения).

Учебно-методическое пособие написано в результате выполнения научно-исследовательской работы «Изучение молекулярно-генетических особенностей транскрипционных факторов, генов антиоксидантной защиты, генов углеводного и липидного обмена у долгожителей Беларуси» в рамках отдельного проекта научных исследований НАН Беларуси (Организация-исполнитель: Институт генетики и цитологии НАН Беларуси. Научный руководитель: д.б.н., профессор, академик НАН Беларуси Кильчевский А.В. Организация соисполнитель: государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования. Научный руководитель: к.м.н., Байда А.В.).

Данное учебно-методическое пособие подготовлено с целью ознакомления врачей разных специальностей, а также слушателей переподготовки и повышения квалификации с данными современных исследований ученых в области генетики старения. Учебный материал представлен в 5-ти разделах, включающих материалы о молекулярно-генетических аспектах старения и развития мультифакторных заболеваний, влияющих на продолжительность и качество жизни. В учебно-методическом пособии систематизированы данные зарубежных и отечественных исследований последнего десятилетия о роли генетической составляющей в процессах старения и активного долголетия, а также приводятся данные клинического обследования долгожителей Беларуси и примеры генетического тестирования пациентов пожилого и старческого возраста в Беларуси.

Ознакомление слушателей с современными данными широкомасштабных молекулярно-генетических исследований, в том числе и в Беларуси, по поиску и идентификации генов-кандидатов старения, долголетия и прогрессирования основных социально-значимых заболеваний позволит повысить уровень знаний и понимания генетических и молекулярных механизмов формирования этих заболеваний при освоении образовательных программ переподготовки по специальностям «Гериатрия», «Терапия», «Общая врачебная практика», «Генетика», а также образовательных программ повышения квалификации врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-гериатров и врачей-генетиков.

1. БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ И МАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ

1.1. Общее понятие о биологическом возрасте

Одной из важнейших задач современного общества является обеспечение здорового старения, под которым понимается естественный процесс, сопровождающийся постепенным угасанием функций человеческого организма, а также изменениями духовного, психологического и социального характера. Старение является процессом, происходящим в течение всей жизни человека, однако особое значение эта проблема приобретает в пожилом возрасте, когда человек становится наиболее уязвимым в экономическом, социальном и психологическом отношении, а также существенно ослабевают внутренние и внешние механизмы защиты от воздействия различных факторов риска, число которых в настоящее время резко возросло [2,3,7].

Старение – естественный биологический процесс, на который оказывают влияние не только наследственные генетические факторы, но и факторы внешнего и внутреннего характера. Старение является важным фактором риска практически для всех неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, онкологические, эндокринные и неврологические [10,14].

Старение, характеризующееся постепенным увеличением количества дегенеративных процессов в клетках, которые приводит к изменениям и на других уровнях организации – тканевом, органном и системном.

К механизмам, запускающим процессы старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний, прежде всего относят повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), нарушения экспрессии генов, генотоксичность, окислительный стресс и укорочение теломер [19].

Несмотря на огромное количество теорий, пытающихся объяснить феномен старения, полностью понять его механизмы до сих пор не удалось. Наибольшую популярность имеют интегративные теории, описывающие старение как многофакторное явление, включающее в себя сложные взаимодействия на молекулярном и клеточном уровнях. В этой связи уже сейчас понятно, что в поиске биомаркёров возрастных изменений не удастся выделить какой-то один простой показатель, позволяющий оценивать биологическое старение организма, а для оценки биологического возраста разумнее рассматривать панель биомаркёров [12,18].

Поиск методов оценки процессов старения является перспективной задачей, решение которой позволит характеризовать и оценивать состояние здоровья в разных возрастных группах, мониторировать ответ на воздействия, замедляющие старение, а также даст возможность различать естественное биологическое старение и патологическое воздействие эндо- и экзогенных факторов на организм.

В 2013 году Американская Федерация Исследований Старения сформулировала требования к биомаркёру старения.

Биомаркёр должен:

- 1) показывать, на каком этапе старения находится организм (указывать биологический, а не хронологический возраст);
- 2) отражать динамику процесса, обуславливающего старение (не динамику болезни);
- 3) быть легкодоступным в случае многократных измерений без нанесения вреда человеку;
- 4) подлежать тестированию на лабораторных моделях [16,17].

В настоящее время во всём мире активно ведутся исследовательские работы по поиску маркёров старения, в том числе молекулярных и генетических, изменения в уровне которых связывают с выживаемостью, состоянием здоровья в пожилом и старческом возрасте, коморбидными состояниями и инвалидностью. Статистические аналитические работы пытаются связать уровни ряда потенциальных маркёров с состоянием здоровья пациента, чтобы получить наиболее полное представление о возрастных нормах показателей. Возможно, объединение этих стратегий даст новые возможности в вопросах усовершенствования оценки благополучного старения. Физическая работоспособность, когнитивный статус, антропометрические показатели могут служить важными биомаркёрами старения [17,20].

Большинство современных биомаркёров старения, определяемых в крови, отражают прежде всего изменения метаболизма глюкозы, воспаление, состояние питания и гормональный статус. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний остаются одними из самых точных биомаркёров старения. Систематические обзоры и мета-анализы представляют убедительные доказательства того, что липидный профиль (общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды) является мощным предиктором заболеваемости и смертности [6,8].

Среди наиболее изученных иммунных возраст ассоциированных показателей выделяют белки воспаления: интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (ФНО) и С-реактивный белок. При этом выявлена чёткая взаимосвязь между повышением концентрации белков воспаления ИЛ-6 и ФНО и низкими показателями силы сжатия, малой скоростью ходьбы у людей пожилого возраста; доказано, что ИЛ-6 можно рассматривать как предиктор смертности. У долгожителей уровень белков воспаления был значимо ниже, чем у более молодых пациентов, при этом у них регистрировали большее количество противовоспалительных белков, таких как интерлейкин-10 [14,20].

Известно, что старение обуславливает изменения в метаболическом состоянии, включая изменения экспрессии клеточных рецепторов к инсулину и транспортёров глюкозы в тканях-мишенях. Как результат, с возрастом развивается снижение толерантности к глюкозе, увеличивается вероятность развития сахарного диабета. Показатели красной крови (гематокрит, гемоглобин и количество эритроцитов) также могут быть предикторами

смертности, заболеваемости, инвалидности и когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста [8,12].

1.2. Маркёры старения сосудов

Состояние артериальной стенки играет значимую роль в развитии таких возраст-ассоциированных заболеваний, как сердечно-сосудистые, сахарный диабет (СД) 2 типа, деменция. С возрастом происходит расширение диаметра аорты, утолщение стенки артерий за счет утолщения интимы, снижение эластичности артерий из-за отложения кальция и конечных продуктов гликирования, а также развитие эндотелиальной дисфункции. При этом скорость развития и прогрессирования этих изменений у разных людей разная. Скорость и выраженность возрастных изменений зависит от множества взаимодействий между возрастом, образом жизни, сопутствующими заболеваниями и генетическими особенностями организма. Эпидемиологические исследования показали, что пациенты с жесткими и утолщенными артериями имеют наибольший риск развития инсульта, сердечного приступа и других сердечно-сосудистых событий [6,8,20].

В настоящее время существует большое количество методов определения степени жёсткости сосудов. Основными считаются методы определения каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВ) и центрального аортального давления. Они являются независимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертности. В крупном многоцентровом исследовании на здоровых добровольцах было подтверждено, что утолщение сосудистой стенки приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, отмечалось четырёхкратное увеличение случаев ИБС в течение 7 лет в группе с утолщением интимы-медии в сравнении с контрольной группой. Была продемонстрирована достоверная корреляция между СПВ и "большими" сердечно-сосудистыми факторами риска (возраст, пол, артериальное давление, сахарный диабет и курение), а в последующем и с "малыми" факторами риска (гипертрофия левого желудочка, окружность талии и др.) [12,15,20].

1.3. Возрастные изменения в гормональной системе

Возрастные изменения в гормональной системе проявляются стойким снижением уровня половых гормонов - эстрогена и тестостерона из-за менопаузы и андропаузы, а также снижение гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (соматопауза) [16].

Сравнительно недавно открытые адипокины (адипонектин, грелин, лептин и висфатин), уровень которых изменяется с возрастом, являются ключевыми регуляторами воспаления, участвуют в возбуждении и подавлении аппетита. Изменения в уровнях адипокинов в сыворотке приводят к повышению риска ожирения и метаболического синдрома. В ряде работ оценивали возрастные изменения в уровнях гормонов щитовидной

железы, в частности тиреотропного гормона, свободного тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), низкий уровень этих гормонов коррелировал с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Эти результаты согласуются с данными, полученными в другом исследовании, продемонстрировавшем взаимосвязь между низким уровнем Т3 и Т4, низкой физической активностью, показателями мышечной силы, общей заболеваемостью и смертностью [17,18, 20].

Другими перспективными маркерами старения являются N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) и тропонин, повышение которых, как правило, связано с повреждением миокарда. Недавно была описана взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и общей заболеваемостью, когнитивными нарушениями и смертностью. Вероятно, изменение уровня тропонина, который значимо коррелирует с уровнем NT-proBNP, также связано с физиологическим возрастным ремоделированием миокарда. Повышение уровня этих двух маркеров у пациентов пожилого и старческого возраста, вне зависимости от пола и при отсутствии сердечно-сосудистых событий в анамнезе, позволяет их классифицировать, как биомаркеры старения [9,16,18].

1.4. Молекулярные и ДНК маркеры как предикторы старения

Согласно теориям старения, с возрастом в клетках накапливается большое количество активных форм кислорода и повреждений ДНК, постепенно нарушаются и видоизменяются митохондриальные функции, снижается антиоксидантная защита и происходит укорочение теломер. Для сохранения здоровья и жизнедеятельности организма устойчивость генома имеет первостепенное значение. Теломеры - это концевые участки линейных хромосом, которые содержат специальные последовательности ДНК, обеспечивающие точную репликацию хромосом в каждом клеточном цикле, а также в сочетании с телосомами (комплексные белки шелтерины) защищают хромосомные концы от процессов слияния. Известно, что с возрастом у всех людей теломеры постепенно укорачиваются. Репликативное старение — это критическое укорочение теломер, воспринимаемое клеткой как сигнал о возможном значимом повреждении ДНК, и приводящее к остановке клеточного цикла [3,9,11,15,16].

Во многих исследованиях показана связь сокращения длины теломер (ДТ) с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, цирроза печени, сахарного диабета 2 типа. Так, у лиц старше 60 лет была выявлена корреляция между низкой ДТ в лейкоцитах и более высокой смертностью. В крупном когортном исследовании была показана взаимосвязь ДТ с продолжительностью периода здоровой жизни. Лица, имеющие более длинные теломеры, демонстрировали лучший профиль здоровья (меньшее число возраст-ассоциированных заболеваний, лучшие когнитивные функции и лучший липидный состав) [16].

ДТ — генетически наследуемый фактор, при этом на скорость их

укорочения влияют, прежде всего, факторы окружающей среды, в том числе загрязнение, хронический стресс и курение, приводящие к повышению выраженности окислительного стресса и хронического воспаления.

Изменение ДТ в нормальной клетке можно сравнить с часами - они отсчитывают время жизни клетки, одновременно работая и как мощный супрессор неконтролируемого деления клеток. Помимо ДТ в качестве биомаркёров старения на клеточном уровне принято рассматривать эпигенетические модификации и микро-РНК.

Стратегия использования ДНК-маркёров в качестве предикторов старения имеет своих сторонников и противников. Основой для противоречий стали данные о том, что активность многих из представленных выше показателей изменяется до определённого возраста, чаще всего соответствующего средней продолжительности жизни, после этого их уровень выходит на плато, и даже в некоторых случаях описано реверсивное изменений кривой. В частности, известно, что в течение жизни в организме постепенно накапливается большое количество активных форм кислорода в митохондриях, что приводит к состоянию хронического окислительного стресса в пожилом возрасте. Повреждение механизмов защиты от окислительного стресса и снижение способностей ДНК к репарации с возрастом приводит к повреждению ДНК и в результате - к старению всего организма. Повреждение ДНК вызывает увеличение частоты цитогенетических аберраций, что в свою очередь является причиной роста возраст-ассоциированных заболеваний. Однако, после линейного увеличения количества ДНК повреждений к 60-70 годам заметно резкое снижение их темпов роста и выход на плато к 85 годам.

Примечательно, что тоже самое явление имеет место и для ДТ. Авторы указывают, что малая ДТ является предиктором когнитивных нарушений и развития возраст-ассоциированных заболеваний и смертности, но только в популяции младше 75 лет. В более старших возрастных группах взаимосвязь ДТ, заболеваемости и смертности ослабевает [20].

Также важно отметить, что у людей в возрасте от 90 до 110 лет, превышающем среднестатистическую продолжительность жизни, был отмечен иной набор и распределение возраст-ассоциированных заболеваний по сравнению с группой пожилых пациентов в возрасте от 70 до 90 лет. При этом хромосомная стабильность, способность ДНК к репарации и активность антиоксидантной защиты у всех групп была одинаковой, несмотря на существенную разницу в возрасте [15,18,19].

Таким образом, статистика, основанная только на данных по долгожителям, противоречит существующим сегодня классическим теориям старения, демонстрирует более высокий ресурс к репарации ДНК и активности теломеразы у пациентов пожилого возраста в сравнении с более молодыми когортами. Какова причина этого явления, наследственная предрасположенность или же результат здорового образа жизни, можно выяснить только при более тщательных прицельных исследованиях. Сейчас

же можно сказать о том, что репаративные способности ДНК, стабильность генома и степень антиоксидантной защиты не могут использоваться в качестве специфичных маркёров старения, хотя показывают высокую чувствительность.

1.5. "Новые" биомаркёры старения

В данном разделе представлены биомаркёры, по которым только нарабатывается исследовательско-научная база, однако, уже сейчас они показывают перспективные результаты и относительную простоту в использовании.

Билирубин - желчный пигмент, один из главных компонентов желчи, рассматривается в качестве нового биомаркёра, позволяющего контролировать резистентность к хроническим неинфекционным заболеваниям. Даже умеренно повышенный уровень билирубина отражается на показателях смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [6,8,14]. Последние данные также показывают наличие корреляций уровня билирубина с общей смертностью и заболеваемостью сахарным диабетом и онкологическими заболеваниями.

Конечные продукты гликирования также обладают достаточным потенциалом, чтобы использоваться в качестве биомаркёров старения. Белковые модификации, такие как медленная неферментативная реакция соединения молекул гемоглобина с глюкозой плазмы крови (реакция Майяра) являются примером посттрансляционной модификации белков. Конечные продукты гликирования коллагена могут накапливаться в течение жизни и участвовать в патофизиологических процессах, вызывающих многие возрастные заболевания, включая заболевания сердечно-сосудистой системы, почек и нейродегенеративные [16,20].

Металлотионеины (МТ) представляют собой низкомолекулярные, богатые цистеином цинк-связывающие белки, количество которых с возрастом снижается. МТ играют важную роль в регуляции транскрипции генов, ответственных за рост, пролиферацию, дифференциацию клеток нервной системы. Существуют экспериментально подтверждённые доказательства, что МТ индуцируются в мозге пожилых людей как защита для ослабления воздействия окислительного стресса и также могут быть использованы в качестве индикатора старения [16,20].

1.6. Роль физической и когнитивной активности в процессах старения

Люди старших возрастных групп с низким уровнем повседневной физической активности имеют более высокий риск инвалидизации в ближайшие годы [2,17]. Результаты исследований показывают необходимость контроля физического и когнитивного статуса, а также состава тела у пациентов пожилого и старческого возраста. В настоящее время разработаны объективные и стандартизированные тесты оценки

физической работоспособности, которые всё чаще используются в исследованиях. Условно их можно разделить на оценочные тесты силы, баланса, ловкости и движения.

Выявлена прямая взаимосвязь между результатами тестов на силу рук, скорость ходьбы, силу ног и баланс и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, деменции и институционализации (показателя необходимости внешней социальной помощи). В ряде работ было показано, что показатели теста с 6-минутной ходьбой и оценки баланса могут прогнозировать уровень смертности в течение последующих 13 лет после наблюдения. Однако методы оценки функционального статуса имеют некоторые ограничения в использовании полученных результатов. Если для пациентов в возрасте старше 65 лет имеются жёсткие корреляции между показателями тестов и смертностью, то для более молодых пациентов отмечается снижение зависимости [5,7,9,12,17].

Доказано снижение когнитивных функций с возрастом, включая снижение памяти, внимания и визуально-пространственных способностей. При этом некоторые параметры когнитивных функций, например, словарь, могут наоборот увеличиваться с возрастом, другие же выходят на плато. Показано, что высокий уровень когнитивных нарушений напрямую связан с ростом риска смертности у пациентов независимо от основного диагноза [13,17].

Старение приводит и к физиологическим изменениям в составе тела - наблюдается увеличение жировой ткани в организме, снижение мышечной массы и уменьшение массы органов (за исключением сердца). Абдоминальное ожирение, как известно, является высоким фактором риска ускоренного старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний. Увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5кг/м² увеличивает общую смертность на 30%, смертность от сердечно-сосудистых причин на 40%, общую смертность при наличии сахарного диабета, почечной и печёночной недостаточности на 60-80%. Кроме того, высокий ИМТ независимо от пола сам по себе является фактором риска снижения когнитивных способностей, а потеря мышечной массы и силы являются факторами риска инвалидности и смертности [3,11,14,15,17,18].

1.7. Особенности патологии людей старшего возраста

Соматические, неврологические и другие заболевания у пожилых нередко протекают атипично, что приводит к сложностям диагностики и лечения данной категории больных, а целый ряд нозологических форм присущ в основном лицам пожилого и старческого возраста. В гериатрической практике атипичное или неспецифическое проявление часто встречающихся патологических состояний - не исключение, а норма. При этом симптомы поражения одной системы могут проявляться симптоматикой со стороны другой. Кроме того, имеются определенные различия в распространенности различных заболеваний в зависимости от пола, в

частности, артриты и остеопороз встречаются чаще у пожилых женщин, а ишемическая болезнь сердца - у пожилых мужчин [2,6,8,9,12,14].

Такие неспецифические симптомы, как спутанность, падения, головокружение, утомляемость являются результатом определенных заболеваний, однако в практической деятельности они иногда принимаются у лиц пожилого возраста за "ожидаемые" нарушения. Неврологические заболевания нередко манифестируются как психиатрические — в виде тревожности, возбуждения, депрессии, мании, иллюзий и галлюцинаций, и сопровождаются нарушениями когнитивных функций.

Особенности патологии людей старших возрастных групп: наличие сопутствующих заболеваний — у лиц старше 65 лет в среднем

- имеется более 3 заболеваний;
- атипичность течения соматических и неврологических заболеваний, ряд нозологических форм присущ в основном лицам пожилого и старческого возраста;
- симптомы поражения одной системы могут проявляться симптоматикой со стороны другой;
- различия в распространенности заболеваний в зависимости от пола;
- пожилые принимают в среднем более 3 лекарственных препаратов (особенно часто — сердечно-сосудистые, обезболивающие и снотворные средства);
- в силу полиморбидности у пожилых нередко отмечается высокая частота осложнений, вызванных множественной патологией и лечением (у 50% женщин и 60% мужчин в возрасте 60—70 лет), а также затяжной период выздоровления [3,4,6,7,11,14].

Особенности заболеваемости у лиц старшего возраста определяют специфику оказания им медицинской помощи. Это диктует необходимость в проведении обязательной реабилитации, которая может быть организована в рамках реабилитационных геронтологических центров либо отделений, действующих в режиме стационара или дневного стационара.

Постарение населения является важным фактором объема потребления медицинской помощи, поскольку на долю лиц пожилого возраста приходится в 3,5 раза больше посещений амбулаторно-поликлинических учреждений и случаев госпитализации. Все это приводит к значительному нарастанию социально-экономических и медицинских проблем, решать которые необходимо путем создания условий для полноценного функционирования геронтологической службы [1,13,19]

Таким образом, увеличение средней продолжительности жизни — выдающееся достижение человечества за последнее столетие. Однако, оно закономерно имеет и определённые нежелательные последствия, в частности, приводит к росту заболеваемости, инвалидности и смертности. В этой связи в клинической практике на первое место сегодня выходят стратегии, направленные на обеспечение «здорового» старения.

Одной из ведущих проблем в оценке старения стало отсутствие чётких

стандартизированных показателей этого процесса. Так, хронологический возраст нельзя считать достаточным показателем функционального статуса или возможности развития и прогрессирования возраст-ассоциированных заболеваний — люди одного возраста могут выглядеть и чувствовать себя совершенно по-разному. Именно поэтому возникла потребность в выделении сигнальных элементов — биомаркёров старения, способных дать специалисту информацию о состоянии здоровья пациента, его биологическом возрасте и позволить оценивать эффективность влияния на процессы, происходящие в организме.

2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ

Старение – комплексный процесс взаимодействия генов и среды, регулируемый стрессом, метаболическими факторами и репродукцией, а также защитными системами на уровне клетки, ткани и организма. Изменение активности (экспрессии) определенных генов, наблюдаемое при старении, может быть ответом на случайные повреждения (молекулярные ошибки, оксидативный стресс) или отражать побочные плейотропные (множественные) эффекты генов, контролирующих процессы роста, развития и метаболизма [15, 21].

После расшифровки генома человека большое внимание уделяется поиску аллельных вариантов генов, предрасполагающих к большей или меньшей ПЖ человека. По разным оценкам вклад генетической компоненты в увеличении продолжительности жизни составляет от 15 до 30% [22]. При этом показано, что роль генетических факторов возрастает с увеличением возрастного состава исследуемых групп. Предполагается, что в молодом возрасте часто наблюдаются так называемые «случайные» смерти, т.е. смерти, связанные с различными происшествиями [23].

Одним из актуальных направлений молекулярной медицины является изучение генетических механизмов старения. За последние несколько десятилетий генетические исследования, проведенные *in vitro* и с использованием модельных организмов (дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, нематода *Caenorhabditis elegans*, дрозофила *Drosophila melanogaster*, грызуны *Mus musculus*) выявили около ста консервативных в эволюции генов, мутации в которых существенно изменяют длительность жизни [17,18]. Таким образом, установлено, что существуют гены, которые регулируют механизмы индивидуального развития и возникновения многих заболеваний

Согласно современному представлению все гены, влияющие на продолжительность жизни и процессы старения, можно разделить на следующие группы [24]:

1. «Регуляторы» продолжительности жизни (таблица 1). Переключатели онтогенетических программ (отвечают за восприятие и передачу внешнесредовых сигналов, синтез, рецепцию и трансдукцию гормонов инсулинового пути, вторичных липофильных гормонов). Большая

часть из них способствует росту и размножению, но подавляет стрессоустойчивость. Некоторые, напротив, стимулируют устойчивость к стрессу (например, *Klotho*).

2. «Медиаторы» (киназы, деацетилазы белков, транскрипционные факторы). Под действием регуляторов они осуществляют переключение программ стрессоустойчивости в ответ на сигналы из окружающей среды (наличие пищи, перенаселение, условия температурного и светового режимов, облучение) или эндогенный окислительный стресс. Тканеспецифичным образом регулируют экспрессию разных эффекторных генов либо непосредственно активность или время жизни белков. Кроме того, «медиаторы» взаимодействуют между собой, подавляя или стимулируя эффекты друг друга (таблица 1).

Таблица 1 – Перечень генов, участвующих в регуляции процесса старения

Функции	Протеины	Гены
Метаболизм	ГТФ-связывающие белки и ассоциированные с ними рецепторы плазматической мембраны	<i>Rras2, GPR1, TACR1</i>
Клеточное дыхание	Митохондриальные белки	<i>IDH3A, NDUFA10, NDUFS1, HCCS, COQ7, UQCRC1</i>
	Деацетилаза гистонов	<i>HDAC2</i>
Регуляция экспрессии генов	<i>RPD3/HDAC</i>	
Сигналинг, рост и деление клетки	Рецептор инсулина	<i>InR, IGF-1R</i>
	Протеинкиназа <i>TOR</i>	<i>TOR</i>
	Серин/треониновые протеинкиназы <i>PKB</i> и <i>SGK-1</i>	<i>Akt (PKB), SGK-1</i>
	Фосфоинозитол-3-киназа	<i>PI3K</i>
	Фосфатаза <i>PTEN</i>	<i>PTEN</i>
Регуляция экспрессии антистрессовых белков	Деацетилазы гистонов (сиртуины)	<i>SIRT1</i>
	Протеинкиназа <i>JNK</i>	<i>JNK</i>
	Протеинкиназа <i>MST-1</i>	<i>MST1</i>
	Транскрипционный фактор <i>Nrf2/SKN-1</i>	<i>NF-E2</i>
	Транскрипционный фактор <i>FOXO</i>	<i>FOXO1, 3, 4 и 6</i>
	Эффекторы стресс-ответа	Транскрипционный фактор <i>HSF-1</i>
	Супероксиддисмутаза (защита от оксидативного стресса)	<i>SOD1, SOD2</i>

	Метионин-R- сульфоксид редуктазы <i>MsrA</i> (репарация окисленных белков)	<i>MSRA</i>
	Белки теплового шока (репарация белков)	<i>Hsp90e,</i> <i>Hsp70-1</i>

3. «Эффекторы». Гены стрессоустойчивости: гены белков теплового шока, антиоксидантной защиты, репарации белков и ДНК, компонентов протеосомы, врожденного иммунитета, детоксификации ксенобиотиков и регуляторов метаболизма. В определенном смысле это гены антистарения, и их сверхэкспрессия, как правило, увеличивает продолжительность жизни. Зачастую они действуют аддитивно, активируясь под действием отдельных «медиаторов» и увеличивая продолжительность жизни в условиях стресса. Ряд «медиаторов», напротив, подавляет их активность.

4. Гены жизнеспособности. Обычные гены «домашнего хозяйства» (*housekeeping genes*). Функционируют повсеместно, на всех стадиях жизненного цикла и обеспечивают структуру клетки, биосинтез аминокислот, липидов и нуклеотидов, гликолиз, цикл трикарбоновых кислот и т. д. Их мутации либо летальны, либо ведут к патологиям. В условиях стресса некоторые из них могут временно репрессироваться под действием «медиаторов», что позволяет сэкономить ресурсы для функционирования «генов-эффекторов» и увеличить продолжительность жизни.

5. Гены, участвующие в функционировании митохондрий. Это компоненты электротранспортной цепи, цикла трикарбоновых кислот, расслабляющие белки, ген *clk-1* у нематод. Регулируют энергетический метаболизм, уровень свободных радикалов, а некоторые из них – апоптоз.

6. Гены-регуляторы клеточного старения и апоптоза (*p53*, *p21*, *p16*, *pRB*). Участвуют в предотвращении рака, регуляции клеточного цикла и гибели ненужных или вредных клеток в раннем онтогенезе и зрелости. Плейотропным побочным действием в старости является клеточное старение (репликативное или стресс-индуцированное) делящихся клеток или избыточная убыль постмитотических клеток.

Выявление генетических вариантов, связанных с долголетием, с использованием репрезентативных методов является сложной задачей. Общий «прямой» подход заключается в сравнении пожилых добровольцев исследования с более молодыми участниками из следующего поколения, но этот подход может быть предвзятым из-за многочисленных различий (например, ранние инфекционные заболевания, изменение медицинского обслуживания). Идеальные сравнения могут быть исключительно между пожилыми людьми и представителями репрезентативной выборки их собственного поколения, которые умерли в более молодом возрасте, но получение образцов ДНК от контролей, умерших десятилетиями ранее, является сложной задачей [15]. «Непрямой» подход к идеальному дизайну,

основанный на предположении, что продолжительность жизни отчасти является генетически передаваемой характеристикой, заключается в получении доступа к ДНК от потомства и проверке изменений, связанных с долголетием их родителей. У потомства долгоживущих родителей среднего возраста меньше сердечно-сосудистых заболеваний, рака, диабета и общей смертности по сравнению с потомством, чьи родители умерли в более молодом возрасте, что согласуется с наследованием генетических вариантов, связанных с долголетием [25]. Учитывая, что потомство наследует свою ДНК от двух родителей, которые могли умереть в очень разном возрасте, ассоциации с продолжительностью жизни у потомства выражены не так очевидно, и необходимы образцы в 3–4 раза больше, чем прямой метод «младший против старшего». Фактически, Тап и соавторы подсчитали, что 1500 участников, по крайней мере, одного долгоживущего родителя были бы необходимы для достижения > 90% мощности для выявления менее распространенных аллелей (частота 5%) с эффектами 0,85 (в бинарном анализе потомства одного долгоживущего родителя против контроля) с 95% достоверностью [26].

Таким образом, генетические особенности индивидуума играют важную роль, как в детерминации продолжительности жизни, так и в процессе старения. Выявлены гены, которые детерминируют возможные адаптационные ответы клетки на внешнесредовые и эндогенные стрессы, а также противостоящие повреждению биоструктур и косвенно задающие скорость старения.

3. РОЛЬ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ NF-KAPPA B, FOXO3A И СИРТУИНОВ В ПРОЦЕССАХ ДОЛГОЛЕТИЯ

В качестве генов-кандидатов, ассоциированных с продолжительностью жизни, прежде всего, рассматривают гены, кодирующие транскрипционные факторы (NF-κB, FOXO1 и FOXO3), белки сигнальной трансдукции и активации транскрипции (STAT1, STAT3, STAT5), а также белки семейства сиртуинов [15,20].

Универсальный фактор транскрипции NF-κB контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [27]. Избыточная активация NF-κB приводит к повреждению генома клеток, дополнительной выработке провоспалительных цитокинов, нарастанию активности матриксных металлопротеиназ, васкулоэндотелиального ростового фактора, активизации образования фиброзной ткани, индукции аутоиммунных процессов и как следствие к старению. Активация NF-κB также связана с развитием и прогрессированием онкологических заболеваний, которые являются одной из основных причин инвалидизации и смерти в возрастной группе старше 70 лет [27].

Ядерный транскрипционный фактор NF-κB является представителем семейства Rel белков. Идентифицировано пять белков семейства NF-κB,

содержащих общий домен, которые разделяют на две группы. Первую группу составляют p50 (NF-κB1) и p52 (NF-κB2), которые синтезируются в виде предшественников p105 и p100 соответственно. Зрелые формы образуются в результате протеолиза и имеют в своем составе Rel-гомологичный домен, включающий в себя участки связывания ДНК и димеризации. В другую группу входят белки, не проходящие стадию созревания: p65 (RelA), Rel (c-Rel), RelB. Наряду с Rel-гомологичным доменом они имеют один или несколько доменов активации транскрипции. Представители обеих групп способны к образованию гомо- и гетеродимеров, например, NF-κB, – это p50–p65 (NF-κB1 / RelA) гетеродимер [27].

Основной формой существования этих белков в большинстве типов клеток является гетеродимер p50/RelA(p65). Активность NF-κB регулируется посредством их взаимодействия с ингибиторными белками IκB. В большинстве покоящихся клеток NF-κB неактивен и находится в цитоплазме в комплексе с одним из ингибиторов. При поступлении в клетку регуляторного стимула сигнальный каскад NF-κB активируется, происходит фосфорилирование, а затем полная деградация ингибиторного белка, и свободный активный NF-κB поступает в ядро.

Согласно уже устоявшимся представлениям, существует два основных пути активации NF-κB (рисунок 1). Классический путь связан с трансдукцией рецепторного сигнала, осуществляемой при помощи адаптерных протеинов, ассоциированных с рецептором протеинкиназ, митогенактивируемых протеинкиназ (МАРК) и завершающегося активацией комплекса IκB-киназ (ИКК). Комплекс представлен двумя функциональными субъединицами (ИКК α , ИКК β) и одной регуляторной (ИКК γ) (синоним – эссенциальный модификатор NF-κB: NEMO). При этом наибольшую каталитическую активность проявляет ИКК β в отношении IκB α , фосфорилируя его по специфическим сериновым остаткам. Меченный убиквитином (Ub) IκB подвергается разрушению в 26S протеасоме, тогда как освободившийся NF-κB поступает в ядро и, связываясь с регуляторными областями генов, активирует их транскрипцию [28].

При альтернативном пути в качестве неактивной формы NF-κB выступает димер, имеющий в составе незрелый белок. Фосфорилирование при помощи ИКК (в случае p100 – ИКК α) и убиквитинизация приводят к процессингу белка в протеасоме, что сопровождается его активацией [28].

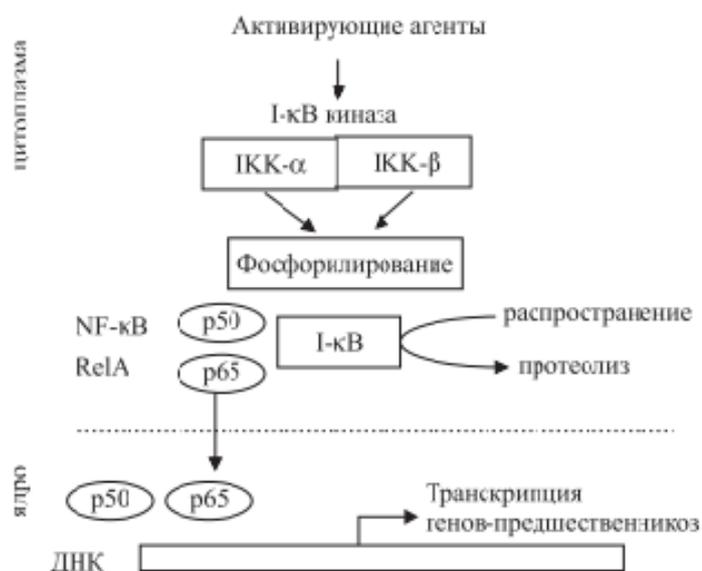


Рисунок 1 – Механизм активации NF-κB

Ген *NF-κB1* кодирует два белка: цитоплазматический протеин (p105) размером 105 кДа и ДНК-связывающий белок (p50) размером 50 кДа, который соответствует N-концу p105. Ген *NF-κB1* охватывает 156 т.п.н. и имеет 24 экзона. Полиморфизмы в промоторной области гена *NF-κB1* оказывают влияние на активность транскрипционного фактора [4,27].

Контроль над активностью NF-κB, свободнорадикальным окислением, выраженностью воспалительной реакции, пролиферативной клеточной активностью осуществляют транскрипционные цитоплазматические белки семейств FOXO и SIRT [4,29].

Сиртуины (sirtuins, SilentInformationRegulatorproteins) – класс белков, обладающих двумя ферментативными активностями – деацетилазы гистонов и монорибозилтрансферазы. Деацетилированные гистоны прочно связываются с молекулами ДНК и превращают соответствующие их участки в «молчащие гены», поэтому сиртуины играют важнейшую роль в регуляции экспрессии генов. Деацетилирование гистонов под действием сиртуинов определяет стойкую репрессию «ненужных генов» в высококодифференцированных клетках. Помимо гистонов сиртуины деацетилируют многие другие негистоновые белки, которые участвуют в регуляции роста, апоптоза, перехода в состояние покоя и адаптации к ограничению питания и другим типам стресса. Таким образом, сиртуины регулируют процессы старения, транскрипции, репарации, апоптоза и сопротивляемость стрессу. Регуляция метаболизма и клеточные защитные механизмы, в которых участвуют сиртуины, могут быть использованы для замедления старения и увеличения продолжительности жизни [9,20].

Белки этого семейства обнаружены во всех организмах — от бактерий до человека. У млекопитающих сиртуины встречаются в трех основных клеточных компартментах: SIRT1, 2, 6 и 7 обнаружены в ядрах; SIRT1 и 2 – в цитоплазме; SIRT3, 4, 5 – в митохондриях [20, 32]. При этом уровни этих

ферментов в разных тканях отличаются. SIRT1 высоко экспрессируется в отдельных участках головного мозга (в том числе гипоталамусе), присутствует в сердце, почках, печени, поджелудочной железе, скелетных мышцах, селезенке и жировой ткани [9,32].

Результаты современных исследований показывают, что сиртуины являются частью сложной системы биологического ответа и оказывают воздействие на множество иных регуляторных молекул и путей [32]. Поэтому гены семейства Sirtuin рассматривают как главные регуляторные гены, контролирующие процессы старения у человека, осуществляющие координационную функцию не только над структурными генами, но даже над многими регуляторными генами – транскрипционными факторами [22].

Стресс-факторы, в частности ограничение калорийности питания, действуя через изменение активности сиртуинов, приводят к весьма выраженным изменениям внутриклеточных процессов: активации репаративных процессов, повышению стабильности ДНК, увеличению скорости метаболизма и продолжительности жизни клеток. На рисунке 2 представлена схема некоторых процессов жизнедеятельности, обусловленных регулирующей ролью сиртуина 1 (SIRT1) в метаболизме, в ответ на ограничения энергетической ценности рациона.



Рисунок 2 – Влияние ограничения калорийности на активность SIRT1

С точки зрения детерминации долгожительства наибольший интерес представляет SIRT1 [32]. Активность деацетилазы SIRT1 индуцируется при увеличении внутриклеточного соотношения $NAD^+/NADH$ и в ответ на окислительный стресс. SIRT1 у млекопитающих является ключевым регулятором физиологических процессов, связанных с возраст-зависимыми заболеваниями (сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, нейродегенеративными расстройствами и раком). Умеренная сверхэкспрессия *SIRT1* у мышей во всем теле и в головном мозге приводит к уменьшению количества маркеров старения и опухолевых заболеваний [32].

Ген *SIRT1* длиной 33,7 тыс.п.н расположен на хромосоме 10q21.3, содержит 9 экзонов и 8 интронов. Семнадцать полиморфизмов *SIRT1* у европейцев имеют частоту минорного аллеля (MAF) $\geq 5\%$, находятся в состоянии неравновесного сцепления [32]. Наибольший интерес представляют SNP в промоторной области *SIRT1* (рисунок 3).

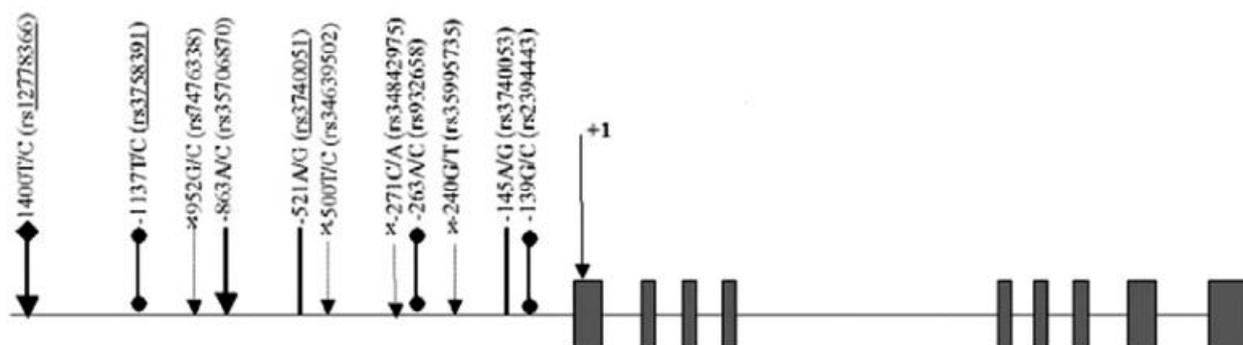


Рисунок 3 – Однонуклеотидные полиморфизмы в промоторном регионе гена *SIRT1*

Ген *FOXO3A* человека (6q21, MIM 602681) относится к одному из транскрипционных факторов семейства Forkhead, характеризующиеся эволюционно консервативным ДНК-связывающим доменом. У млекопитающих, подсемейство *FOXO* включает четыре гена: *FOXO1*, *FOXO3*, *FOXO4* и *FOXO6*. Только для гена *FOXO3A* показана связь с долголетием человека [20]. Роль *FOXO3* в продолжительности жизни включает в себя активацию генов-мишеней, участвующих в стрессоустойчивости, метаболизме, пролиферации клеток и апоптозе [85]. Эффективный контроль *FoxO3* в ответ на стимулы из окружающей среды, вероятно, имеет решающее значение для предотвращения старения и возрастных патологических изменений, включая сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, диабет 2 типа и рак [20]. Показано, что однонуклеотидный полиморфизм в гене *FOXO3A* (rs12212067; T > G) связан с неблагоприятным прогнозом при сахарном диабете и хронических воспалительных заболеваниях. Известно, что минорный вариант этого полиморфизма приводит к изменению продукции про- и противовоспалительных цитокинов [33].

Установлено, что высокая активность транскрипционных цитоплазматических белков NF-карра В, *FOXO3A* и сиртуинов обеспечивает биологическому организму долголетие и здоровье. Поэтому повышение выработки и активности белков NF-kB, *FOXO3A* и *SIRT1* рассматривается как возможная мишень применения геропротекторов [33].

На активность транскрипционного фактора NF-карра В оказывает влияние наличие или отсутствие делеции четырех нуклеотидов промоторной области гена *NF-kB1*. В группе долгожителей Беларуси достоверно чаще встречается нормальный вариант этого гена (36% обследованных), в то время

как у добровольцев 50-89 лет этот вариант встречался реже (у 24%) (рисунок 4).

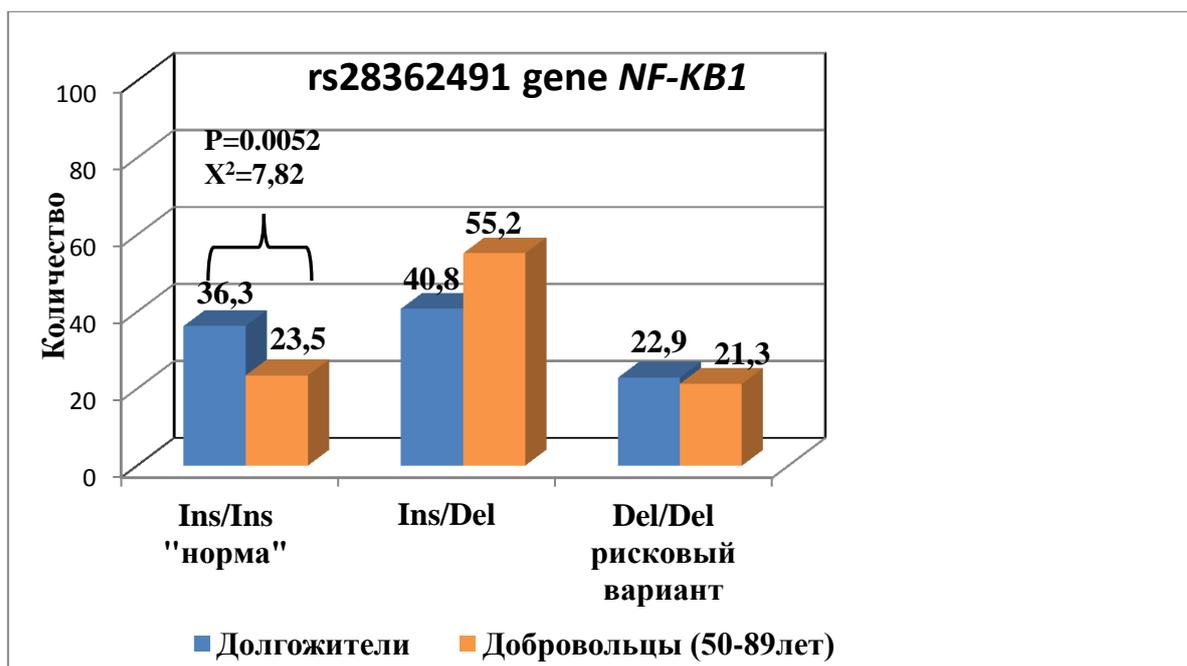


Рисунок 4 – Частота встречаемости полиморфных вариантов гена *NF-kB1* у жителей Беларуси (собственные данные).

Комплексный анализ полиморфизмов генов транскрипционных факторов-мишеней геропротекторов в различных возрастных группах выявил, что у долгожителей достоверно чаще встречалось сочетание полиморфных вариантов, определяющих высокую активность транскрипционных цитоплазматических белков NF-каппа В, FOXO3A и сиртуинов (рисунок 5).

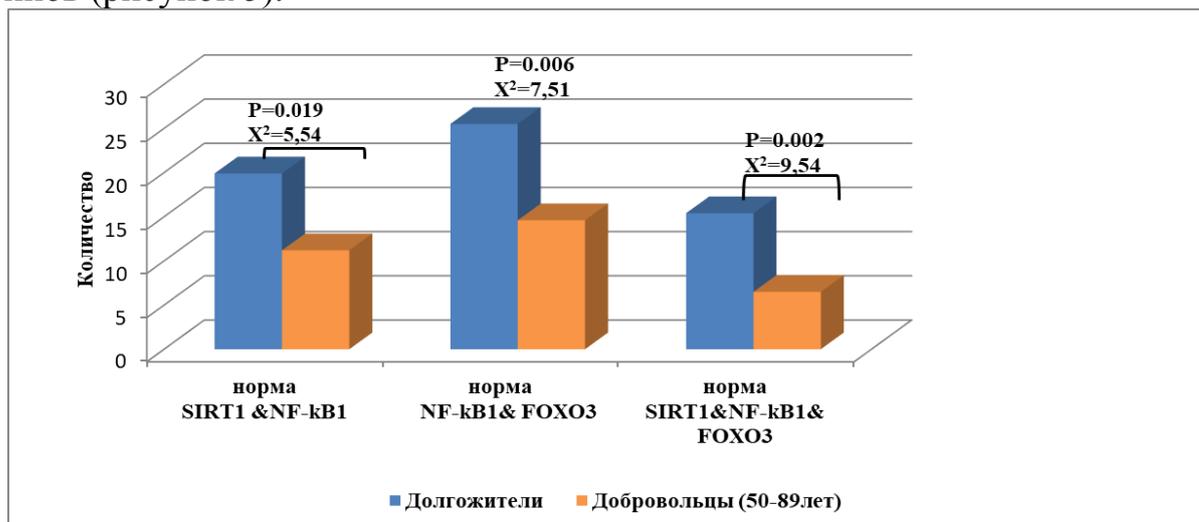


Рисунок 5 – Частота встречаемости комбинаций вариантов полиморфных вариантов, определяющих высокую активность

транскрипционных цитоплазматических белков NF-карра В, FOXO3A и сиртуинов у жителей Беларуси (собственные данные).

Поэтому пациентам, имеющим полиморфные варианты генов, приводящие к снижению активности транскрипционных белков NF-карра В, FOXO3A и сиртуинов. Можно рекомендовать прием геропротекторов.

4. ГЕНЫ, ПОЛИМОРФИЗМ КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАН С МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ

Появление более эффективных методов геномного скрининга сделало возможным широкомасштабный поиск генов, функциональные полиморфизмы которых обнаруживают связь с различными мультифакториальными возраст-ассоциированными заболеваниями. В свою очередь, эти заболевания существенно влияют на продолжительность и качество жизни.

Ключевую роль среди них играют гены метаболизма липидов, ренин-ангиотензиновой системы, антиоксидантной защиты, иммунной системы, факторов роста, системы детоксикации (таблица). Многие из них непосредственно регулируют энергетический обмен клетки и организма и, таким образом, непосредственно вовлечены в процесс старения[34].

Таблица 2 – Перечень некоторых генов, полиморфизмы которых связаны с риском развития мультифакторных заболеваний и продолжительностью жизни

Ген	Название белка	Функция	Заболевания, связанные с полиморфизмом гена
Метаболизм липидов			
<i>APOE</i>	Апопротеин Е	Метаболизм липопротеинов	Сердечно-сосудистые заболевания Бронхиальная астма
<i>СЕТР</i>	Переносчик эфиров холестерина	Участвует в регуляции уровня холестерина в крови. СЕТР облегчает перенос эфиров холестерина из липопротеинов высокой плотности на другие липопротеины.	Сердечно-сосудистые заболевания
<i>LPL</i>	Липопротеинлипаза	Ключевой фермент метаболизма липидов, основной компонент триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности и играет важную роль в формировании липопротеинов высокой плотности.	

<i>FABP2</i>	Протеин-2, связывающий жирные кислот	Связывает жирные кислоты в тонком кишечнике, обладает высоким сродством к насыщенным жирам и обеспечивает захват, внутриклеточный транспорт и метаболизм длинноцепочечных жирных кислот.	Ожирение Сахарный диабет 2 типа
<i>LEP</i>	Лептин	Стимулирует окисление свободных жирных кислот, изменяет метаболизм жиров и глюкозы, регулирует нейроэндокринную функцию.	Сердечно-сосудистые заболевания ожирение Сахарный диабет 2 типа
<i>PPARG</i>	Рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, типа гамма 2	Метаболизм жирных кислот	Сердечно-сосудистые заболевания ожирение Сахарный диабет 2 типа Болезнь Паркинсона Болезнь Альцгеймера
<i>PGC-1α</i>	транскрипционный коактиватор ядерных рецепторов	Влияет на активность процессов адаптивного термогенеза, образование митохондрий и усиление окислительных процессов, секрецию инсулина, глюконеогенез, липогенез и хондрогенез	Ожирение Болезнь Паркинсона Болезнь Альцгеймера
Гены антиоксидантной защиты			
<i>SOD2</i>	супероксиддисмутаза	Связывание АКФ, апоптоз	Онкологические заболевания
<i>PON1</i>	параоксоназа	Защита клетки от оксидативной модификации	Сердечно-сосудистые заболевания
<i>CAT</i>	каталаза	Защита организма от оксидативного стресса	Онкологические заболевания Сердечно-сосудистые заболевания
Ренин-ангиотен-альдостероновая система			
<i>REN</i>	ренин	Превращение ангиотензиногена в ангиотензин I	
<i>ACE</i>	ангиотензинпревращающий фермент	Превращает ангиотензин I в ангиотензин II	Инфаркт миокарда, инсульт, ИБС
<i>AGT</i>	ангиотензиноген	Субстрат для ренина	Сердечно-сосудистые заболевания
<i>CYP11B2</i>	альдостеронсинтаза	обеспечивает синтез гормона альдостерона	Артериальная гипертензия
<i>ADD1</i>	аддуцин	Транспорт ионов натрия через почки	Артериальная гипертензия
Гены воспаления и иммунного ответа			

<i>IL6</i>	Интерлейкин 6	Воспаление	Иммунные нарушения
<i>IL10</i>	Интерлейкин 10	Провоспалительного фактор	Иммунные нарушения
<i>TNFα</i>	Фактор некроза опухоли	Провоспалительного фактор	Иммунные нарушения, Сахарный диабет 2 типа
<i>TGF-β1</i>	Трансформирующий фактор роста, бета-1	Воспаление и регуляция иммунного ответа	Сахарный диабет 2 типа, атеросклероз Онкологические заболевания

В старческом возрасте в тканях снижается уровень метаболической активности. У людей, достигших старческого возраста, грубые нарушения обмена веществ отмечаются в 70% случаев. Замедляется деление клеток, снижается способность тканей к регенерации. В большинстве тканей развиваются процессы атрофии клеток, происходит жировое перерождение клеток или замещение клеток тканей клетками соединительной ткани, в клетках накапливаются инертные потенциально опасные вещества [35]. С нарушениями липидного гомеостаза сопряжены атерогенез и высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера и Паркинсона. Липиды (в частности, холестерин, триглицериды, жирные кислоты) играют значительную роль в пластическом и энергетическом метаболизме, они необходимы для построения мембран клеток, синтеза гормонов и других биологически активных соединений. Атерогенность липидов обусловлена, в первую очередь, увеличением содержания в сыворотке крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижением холестерина липопротеинов высокой плотности, а также нарушениями в их апопротеиновых компонентах [35]. Одними из ключевых генов липидного обмена являются гены белка - переносчика эфиров холестерина (СЕТР) и липопротеинлипазы (LPL). СЕТР облегчает перенос эфиров холестерина из липопротеинов высокой плотности на другие липопротеины. Дефицит СЕТР, обусловленный генетическими особенностями, приводит к снижению ХС ЛПНП и замедленному выведению ХС ЛПВП. LPL играет центральную роль в метаболизме липидов, участвуя в гидролизе триглицеридов (ТГ) и регулируя метаболизм холестерина. Различные полиморфные варианты в гене *LPL* определяют активность фермента LPL, тем самым изменяя уровень ХС ЛПВП [36]. Функциональный полиморфизм (D9N [rs1801177]) гена *LPL* и полиморфизм (TaqIB [rs708272]) гена *СЕТР* связаны с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, болезнью Альцгеймера.

Ген *FABP2* кодирует протеин-2, связывающий жирные кислоты (fatty acid-binding protein 2) и является геном, мутации которого играют важную роль в развитии ожирения и метаболического синдрома. Ген *FABP2* располагается в хромосомной области 4q28-4q31, состоит из 4 экзонов и 3 интронов, содержит 131 аминокислоту. Замена гуанина на аденин в кодоне 54 гена *FABP2* (GCT на ACT) приводит к замене аланина на треонин в аминокислотной последовательности белка (Ala54Thr). Во многих

исследованиях описывается взаимосвязь носительства аллеля 54Thr (генотипы AA и GA) с дислипидемией, повышенной массе тела и нарушениями углеводного обмена. В мета-анализе, проведенном в 2010 г., была выявлена связь между носительством аллеля 54hr и повышенным уровнем триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, в то время как уровень липопротеинов высокой плотности имел тенденцию к снижению [37].

Апопротеин E входит в состав всех классов липопротеинов и является лигандом для ряда рецепторов. Три основные аллеля гена *APOE*, обозначенные как e2, e3, e4, детерминируют три основные изоформы белка апопротеина E. Скорость элиминации ХС ЛПНП зависит от изоформы белка *APOE*. Аллель E4 ассоциирован с высоким уровнем общего ХС, ХС ЛПНП и в большей степени, чем другие изоформы *APOE*, коррелирует с сосудистыми повреждениями при раннем атеросклерозе и считается *атерогенным*. Аллель E2 гена *APOE* в различных популяциях ассоциирован с низким уровнем ХС ЛПНП и считается *антиатерогенным*. В некоторых исследованиях показано, что E4 аллель *APOE* меньше представлен у восьмидесятилетних и столетних по сравнению с молодыми. Элиминация этого аллеля из популяции способствует увеличению продолжительности жизни [20].

В качестве перспективных предикторов активного долголетия также рассматриваются полиморфные локусы генов, продукты которых обеспечивают энергетический обмен клетки: белки семейства PPAR и транскрипционный коактиватор ядерных рецепторов (PGC-1 α). Ген *PPARG* кодирует изоформы PPAR γ 1, PPAR γ 2, PPAR γ 3 и PPAR γ 4. Данные транскрипты возникают в результате альтернативного сплайсинга. Функции транскрипционного фактора PPAR γ заключаются в регуляции генов, связанных с накоплением жира (синтез триглицеридов), дифференцировкой адипоцитов и миобластов, чувствительностью к инсулину, активностью остеобластов и остеокластов (регуляция роста). Полиморфизм Pro12Ala (rs1801282) гена *PPARG* ведет к замене нуклеотида C на G в 34 положении, следствием чего является замещение пролина на аланин в положении 12 изоформы PPAR γ 2. Частота аллеля Ala варьирует от 1 % у китайцев до 25 % у европейцев. Наличие аллеля Ala коррелирует со снижением активности белка, подавлением липолиза в адипоцитах и снижением уровня свободных жирных кислот [38]. Ген *PGC-1 α* экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах, миокарде, в почках и в адипоцитах бурой жировой ткани. Его продукт — белок PGC-1 α , является транскрипционным коактиватором многих ядерных рецепторов (PPAR α , PPAR γ , PPAR δ), митохондриального транскрипционного фактора (Tfam), рецептора тиреоидного гормона, ретиноидных рецепторов, глюко-кортикоидного рецептора, α - и β - рецепторов эстрогена, ядерного фактора печени 4 (HNF-4), X-рецептора печени (LXR), эстроген-зависимых рецепторов (ERR) и др. Через соответствующие факторы PGC-1 α влияет на активность процессов адаптивного термогенеза, образование митохондрий и усиление

окислительных процессов, секрецию инсулина, глюконеогенез, липогенез и хондрогенез. Экспериментально установлено, что ген *PGC-1 α* активируется сразу после рождения и участвует в переключении углеводного метаболизма на жировой. Среди полиморфных локусов в гене *PGC-1 α* особый интерес представляет замена G444A в 8 экзоне, которая приводит к замещению глицина на серин в положении 482 белка (Gly482Ser). Аллель 482Ser встречается с частотой 30–40 %. Она ассоциирована со снижением уровня экспрессии гена *PGC-1*, уменьшением окислительных процессов и митохондриального биогенеза, с ожирением у мужчин, ведущих физически неактивный образ жизни. Показана роль *PGC-1 α* в риске развития возраст-ассоциированных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Было показано, что у пациентов с болезнью Паркинсона снижена экспрессия *PGC-1 α* , поэтому *PGC-1 α* рассматривается как перспективная мишень для терапии данного заболевания.

Известно, что продолжительность жизни обратно пропорциональна интенсивности дыхания и процессов обмена, вследствие которых возникают опасные для организма перекиси и свободные радикалы. Выделяют несколько основных групп генов, белковые продукты которых являются защитниками от свободных радикалов и оксидативного стресса: каталаза (CAT), супероксиддисмутазы (SODs), параоксоназа (PON1). Установлено, что активность данных белков обусловлена генетическим полиморфизмом генов. Различные полиморфные варианты *CAT*, *SOD* и *PON1* ассоциированы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями органов дыхания, старением и долгожительством (Marchegiani F., 2006; Gentschew L, 2013).

Белковые продукты генов ренин-ангиотен-альдостероновой системы являются важными регуляторами кровяного давления и гомеостатической функции почек, обеспечивают поддержание жизненно важных процессов в организме [39]. Начальным продуктом данной метаболической цепи является ренин, кодируемый геном *REN*. Ренин, воздействуя на ангиотензиноген (кодируется геном *AGT*), превращает его в ангиотензин I. В гене *REN* имеется несколько полиморфных локусов, выявляемых с помощью эндонуклеаз рестрикции *HindIII*, *BglII*, *DahI*, *MboI*, *HinfI*. Однако, только для двух из них – *BglII*, *MboI* – были показаны значимые ассоциации с артериальной гипертензией [39].

Большое значение в развитии артериальной гипертензии имеет полиморфизм гена *ADD1*, кодирующего белок аддуцин, отвечающий за внутриклеточный транспорт ионов натрия и калия. Замена нуклеотида гуанина (G) в кодирующей области гена *ADD1* в позиции 1378 на тимин (T) обозначается как генетический маркер G1378T. В результате такой замены в белке аддуцине аминокислота глицин замещается на триптофан (Gly460Trp). Измененный белок (кодируется аллелем T гена *ADD1*) активирует (Na⁺, K⁺)-АТФазу в почечных канальцах и тем самым способствует задержанию натрия в организме, что является пусковым механизмом развития гипертензии, т.е. повышенного артериального давления. Влияние

«аддуцинового механизма» отмечается у 30-40% пациентов с артериальной гипертензией, имеющих соответствующие полиморфизмы гена аддуцина.

Таким образом, наследуемые полиморфные изменения генов играют решающую роль в определении уникального биохимического профиля каждого человека, в оценке его наследственной предрасположенности к различным мультифакторным заболеваниям. Выявление ассоциаций полиморфных вариантов генов с определенным заболеванием необходимо учитывать при разработке мероприятий первичной профилактики, а также для разработки практических рекомендаций по коррекции образа жизни в пожилом и старческом возрасте. Выявленные молекулярно-генетические маркеры старения и долголетия могут использоваться при разработке генетического паспорта здоровья и долголетия.

5. КЛИНИКО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В БЕЛАРУСИ

5.1 Результаты проведенных исследований

Проведено обследование 553 мужчин и женщин старших возрастных групп (пожилые, старческий возраст и долгожители), поступивших в отделения Республиканского клинического госпиталя инвалидов Великой Отечественной войны имени П.М. Машерова.

Анализ клинико-фенотипических показателей пациентов старших возрастных групп показал, что способность к продуктивному контакту остается достаточно высокой у всех обследованных, несколько снижаясь с увеличением возраста (95% у пожилых, 84,7% в старческой возрастной группе и 72,4% у долгожителей).

Отмечено, что пациенты, проживавшие в семьях, имели более высокий уровень социального взаимодействия и коммуникабельности (вели активный образ жизни, имели хобби, общались с друзьями и пр.).

Кроме того, выявлено, что пациенты, происходившие из рода долгожителей (продолжительность жизни родителей более 85 лет), также были более социально активными, имели более сохраненные когнитивные функции, а в структуре заболеваемости имели меньшее количество сопутствующей патологии.

При анализе антропометрических показателей, обследуемых отмечено, что средние значения ИМТ выше нормальных величин во всех группах, однако наиболее высокие значения отмечаются у пожилых (30,5) и характеризуются как «избыточная масса тела», особенно у женщин, что является значимым фактором риска развития и усугубления многих заболеваний пациентов старших возрастных групп.

У пациентов всех групп отмечалось наличие сопутствующих заболеваний. Наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы, причем в старческой возрастной группе ИБС имели место в 96% случаев (у пожилых – 80%, у долгожителей – 88%). АГ чаще встречалась у

людей старческой возрастной группы (49%), снижаясь в группе долгожителей до 36%.

Одной из частых была патология опорно-двигательного аппарата, причем наиболее широко она проявлялась в старческой возрастной группе (52,2%).

Патология мочеполовой сферы достаточно часто присутствовала у пожилых и людей старческого возраста (32% и 32,5%), значимо снижаясь у долгожителей (22%).

Заболевания эндокринной системы (СД 2 типа) наиболее часто встречались у людей старческой группы (23%) и имели примерно одинаковую распространенность у пожилых и долгожителей (15% и 16% соответственно).

Онкологические заболевания также наиболее часто встречались в старческой группе (18%), и значительно меньше в других возрастных группах - (6% у долгожителей и 12% у пожилых).

Поражения органов пищеварения встречались одинаково часто во всех возрастных группах, и составляли от 12 до 13%.

Выводы:

Проживание в семьях, активный образ жизни способствуют сохранению и поддержанию когнитивных функций и, соответственно, более высокому уровню социального взаимодействия и коммуникаций у людей старшего возраста.

Наследственные факторы играют роль в поддержании когнитивного и физического статуса людей старших возрастных групп: так, пациенты, происходившие из рода долгожителей, в структуре полиморбидности имели меньшее количество заболеваний и были более когнитивно и физически сохранными.

Избыточная масса тела и ожирение, часто встречающееся у людей старших возрастных групп, а также курение, являются важнейшими модифицируемыми факторами риска развития и поддержания многих социальнозначимых заболеваний, особенно патологии сердечно-сосудистой системы. Их профилактика (изменение образа жизни, отказ от вредных привычек и пр.) будет способствовать снижению заболеваемости и увеличению продолжительности жизни.

Наличие множественной полиморбидной патологии у людей старших возрастных групп, особенно в пожилом и старческом возрасте, свидетельствует о том, что с целью предотвращения заболеваемости и инвалидности требуется проведение на постоянной основе в режиме непрерывного медицинского сопровождения профилактических мер, направленных на раннюю диагностику и своевременное лечение заболеваний. Необходимо проводить обязательную реабилитацию, которая может быть организована в рамках реабилитационных геронтологических

центров либо отделений, действующих в режиме стационара или дневного стационара в учреждениях амбулаторного звена.

5.2. Генетическое тестирование пациентов пожилого и старческого возраста в Беларуси

Ниже представлены примеры заключений генетического тестирования пациентов ГУ "Республиканский клинический госпиталь инвалидов ВОВ им.П.М. Машерова" (а/г Лесной, Минский р-н, Минская обл.).

Пример 1.

Пациентка М.

Шифр 236

Возраст 79

Пол женский

ИМТ 33

Диагноз: ИБС, АГ, дислипидемия

Ген	Наименование полиморфизма	Локализация	Генотип	Эффект
<i>SIRT1</i>	-1138T>C	промотор	CC	норма
<i>NF-kB</i>	-91INDEL	промотор	Ins/Del	промежуточный уровень фактора
<i>FOXO3A</i>	rs12212067 (T>G)	интрон	ТТ	норма
<i>FABP2</i>	Ala54Thr	Экзон 2	AA	Дислипидемией Предрасположенность к ожирению
<i>LPL</i>	T495G	Интрон	GT	Промежуточный уровень липопротеинлипазы
<i>PPARG</i>	Pro12Ala (C34G)	Экзон	CC	норма
	His447His (C161T)	Экзон 6	CC	норма
<i>PGC-1α</i>	Gly482Ser (G444A)	Экзон 8	AA	снижен уровень экспрессии повышен риск развития нейродегенеративных заболеваний
<i>ADD1</i>	Gly460Trp (G1378T)	Экзон	GG	норма
<i>CYP11B2</i>	-344 C>T	промотор	CT	норма
<i>CAT</i>	-21 A>T	промотор	ТТ	Высокий риск метаболических нарушений
	-262C>T	промотор	CT	норма

Заключение. У Пациентки выявлена генетическая предрасположенность к нарушению липидного обмена. Рекомендован периодический контроль биохимических показателей липидного обмена. Необходима консультация по вопросу коррекции питания [5,6].

Пример 2.

Пациент Ч.
Шифр 511
Возраст 61
Пол мужской
ИМТ 36

Диагноз: ИБС, АГ, ХСН, дислипидемия, ожирение, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, коксартроз, гонартроз, остеохондроз.

Ген	Наименование полиморфизма	Локализация	Генотип	Эффект
<i>SIRT1</i>	-1138T>C	промотор	СТ	норма
<i>NF-kB</i>	-91INDEL	промотор	Ins/Del	норма
<i>FOXO3A</i>	rs12212067 (T>G)	интрон	ТТ	норма
<i>FABP2</i>	Ala54Thr	Экзон 2	GG	норма
<i>LPL</i>	T495G	Интрон	GG	высокий уровень липопротеинлипазы повышен риск ожирения
<i>PGC-1α</i>	Gly482Ser (G444A)	Экзон 8	GA	снижен уровень экспрессии гена повышен риск развития нейродегенеративных заболеваний риск ожирения у мужчин
<i>ADD1</i>	Gly460Trp (G1378T)	Экзон	GG	норма
<i>CYP11B2</i>	-344 C>T	промотор	CC	Повышен риск развития АГ
<i>CAT</i>	-21 A>T	промотор	AT	норма
	-262C>T	промотор	CT	норма

Заключение. У пациента выявлена генетическая предрасположенность к ожирению. Необходима консультация по вопросу коррекции питания [5,6].

Пример 3.

Пациент К.
Шифр 80
Возраст 91
Пол женский
ИМТ 33

Диагноз: ИБС, сахарный диабет 2 типа, болезнь Паркинсона.

Ген	Наименование полиморфизма	Локализация	Генотип	Эффект
<i>SIRT1</i>	-1138T>C	промотор	CT	норма
<i>NF-kB</i>	-91INDEL	промотор	Del/Del	высокий риск ИБС повышен риск иммунных нарушений
<i>FOXO3A</i>	rs12212067 (T> G)	интрон	TT	норма
<i>FABP2</i>	Ala54Thr	экзон 2	GG	норма
<i>LPL</i>	T495G	интрон	TT	норма
<i>PPARG</i>	Pro12Ala (C34G)	экзон	CG	повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета 2 типа, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера
	His447His (C161T)	экзон 6	CC	норма
<i>PGC-1α</i>	Gly482Ser (G444A)	экзон 8	GA	повышен риск развития нейродегенеративных заболеваний
<i>ADD1</i>	Gly460Trp (G1378T)	экзон	GG	норма
<i>CYP11B2</i>	-344 C>T	промотор	CT	норма
<i>CAT</i>	-21 A>T	промотор	TT	высокий риск метаболических нарушений
	-262C>T	промотор	CT	норма

Заключение. У пациентки выявлены генетические нарушения системы энергетического обмена клетки и повышен риск развития нейродегенеративных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение средней продолжительности жизни – выдающееся достижение человечества за последнее столетие. Однако, оно закономерно имеет и определенные последствия, приводит к росту заболеваемости, инвалидности, смертности. В этой связи в клинической практике на первое место сегодня выходят стратегии, направленные на обеспечение «здорового» старения.

Одной из ведущих проблем в оценке старения стало отсутствие четких стандартизованных показателей этого процесса. Так, хронологический возраст нельзя считать достаточным показателем функционального статуса или возможности развития и прогрессирования возраст-ассоциированных заболеваний. Поэтому возникает потребность в выделении сигнальных элементов – биомаркеров старения, способных дать специалисту информацию о состоянии здоровья пациента и оценивать эффективность влияния на процессы, происходящие в организме.

Благодаря развивающимся технологиям и все более глубокому пониманию молекулярных механизмов внутри клетки, ежегодно появляются новые биомаркеры старения. Обзор современных представлений, касающихся роли генетических факторов в процессах старения и долголетия показывает, что старение является процессом, развитие которого находится под контролем множества эндогенных (наследственных) и экзогенных (средовых) факторов.

Продление периода активного долголетия возможно двумя путями:

- с помощью применения геропротекторов, защищающих организм от действия эндотоксинов, в случае выявления при генетическом тестировании снижения активности генов, кодирующих основные транскрипционные факторы-мишени геропротекторов;
- путем разработки методов профилактики частых мультифакториальных заболеваний и коррекции образа жизни с использованием результатов генетического тестирования предрасположенности к наиболее частым мультифакториальным заболеваниям и являющихся основными причинами смертности;
- для реализации программы предупреждения старения, необходимо убедить человека в том, что выполнение простых советов по профилактике заболеваний, забота о себе самом в настоящем и будущем, является залогом ее успешности.

За последние десятилетия были проведены масштабные исследования в области генетики, молекулярной биологии и фармакологии. Все накопленные материалы постоянно подвергаются анализу. В связи с этим врачам необходимо не только учитывать возможность таких изменений, но и быть готовым к восприятию новой информации и активно использовать последние достижения в медицине.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьев, П.А. Геронтология в лекциях. Клиническая геронтология / П.А. Воробьев. – М., 2004. – Т. 2. – 786 с.
2. Воробьева Т.Е. Гериатрия / Т.Е. Воробьева, А.Я. Куницына, Т.Ю. Малеева. – Ростов н/Д.: Феникс, 2009. – 152 с.
3. Денисова Т.П., Малинова Л.И. Клиническая геронтология: Избранные лекции. – М.:ООО Медицинское информационное агентство», 2008. – 256 с.
4. Кунцевич Н.В. Роль нуклеарного фактора транскрипции NF-κB в развитии отторжения трансплантата. Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Vol. 12(1). – P. 72-77.
5. Метод коррекции питания лиц старших возрастных групп: инструкция по применению. – Регистрационный № 032-1215. – Минск, 2015.
6. Методы оценки фактического питания и пищевого статуса взрослых: инструкция по применению. – Регистрационный № 001-0215. – Минск, 2015.
7. Погодина А.Б. Основы геронтологии и гериатрии: учеб.пособие / А.Б. Погодина, А.Х. Газимов. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 252 с.
8. Прощаев, К.И., Ильницкий А.Н., Коновалов С.С. Избранные лекции по гериатрии / Под ред.чл.-корр. РАМН В.Х.Хавинсона. – СПб., 2008. – 778с.
9. Сиртуины – универсальные регуляторы клеточных функций / И. П. Кайдашев // Biopolymers and Cell. – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 93–102.
10. Филатова С.А. Геронтология: учебник / С.А. Филатова, Л.П. Безденежная, Л.С. Андреева. – Изд. 5-е, доп. и перераб. – Ростов н/Д.: Феникс, 2009. – 510 с.
11. Шабалин В.Н. Руководство по геронтологии / В.Н. Шабалин. – М.: Цитадель-Трейд, 2005. – 796 с.
12. Beckett N. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older / N. Beckett, B. Ch., R. Peters // NEJM. — 2008. — Vol. 358. — 1887-1898.
13. Bratic A., Larsson, N.G. (2013). The role of mitochondria in aging. // J. Clin. Investig. — 2013. — Vol. 10. — P. 951-957.
14. Echouffo-Tcheugui, J. B., Butler, J., Yancy, C. W., Fonarow, G. C. (2015). Association of Physical Activity or Fitness with Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation: Heart Failure, CIRCHEARTFAILURE-115.
15. Fry C.L. Globalisation and the experiences of aging// Gerontol. Geriatric.Educ. 2007. — Vol.26 (1). — P.9-22.
16. Lovell M. Caring for the elderly: Changing perceptions and attitudes//J. Vasc. Nurs.Med. Dir. Assoc. – 2015. - № 24 (1). – P. 22-26.

17. Scientists' open Letter on Aging Research. (2006). <http://www.imminst.org/cureaging/>. Cited on 27.05.2015.
18. Skoog I., Aevansson O. Epidemiology of vascular dementia in Europe. /In: Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia. Ed. by J.O'Brien et al. –London, New York: Martin Dunitz, 2010. –P.35–48.
19. Human longevity is influenced by many genetic variants: evidence from 75,000 UK Biobank participants L.C. Pilling [et al.] // AGING.–2016.–Vol. 8, № 3.– P.547-560.
20. The hallmarks of aging / C. Lopez-Otin [et.al.] // Cell. – 2013. – Vol. 153. – P. 1194–1217.
21. DNA damage in normally and prematurely aged mice / Maslov AY [et.al.] // Aging Cell. – 2013. – Vol. 12. – P. 467–477.
22. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases / Seok J [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2013. – Vol. 110. – P.3507–3512.
23. Longer lived parents: Protective associations with cancer incidence and overall mortality / A. Dutta et al.] // Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci. – 2013. – Vol. 68. – P. 1409–1418.
24. GWAS of longevity in CHARGE consortium confirms APOE and FOXO3 candidacy / L. Broer [et.al.] // Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci. – 2015. – Vol. 70(1). – P. 110-118.
25. Buffering mechanisms in aging: a systems approach toward uncovering the genetic component of aging/ A. Bergman et.al. // PLoS computational biology. – 2007. – Vol. 3. – №. 8. – P. e170 - 182.
26. The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900/ A.M. Herskind[et al.] // Hum Genet. –1996.– Vol.97. –P.319–323.
27. Genetic influence on human lifespan and longevity / J.B. Hjelmborg [et al.] // Hum Genet. – 2006.–Vol.119. – P.312–321.
28. Longer lived parents: Protective associations with cancer incidence and overall mortality / A. Dutta et al.] // The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. – 2013. – Vol. 68. – P. 1409–1418.
29. Power assessment for genetic association study of human longevity using offspring of longlived subjects / Q.Tan [et al.] // Eur J Epidemiol. – 2010. – Vol. 25. – P. 501–506.
30. NF- κ B signaling as a driver of ageing / Osorio FG [et al.] //Int Rev Cell Mol Biol. – 2016. – Vol.326. – P.133-74.
31. Peng SL. Foxo in the immune system. Oncogene. – 2008. – Vol. 27. – P. 2337–2344.

32. SIRT1 genetic variants associate with the metabolic response of Caucasians to a controlled lifestyle intervention the TULIP Study / Weyrich P [et al.] // BMC Med Genet. – 2008. – Vol.9. – P. 100.
33. The interactive effect of SIRT1 promoter region polymorphism on type 2 diabetes susceptibility in the North Indian population / Rai E. [et al.] // PLoS One. –2012. – Vol. 7(11):e48621.
34. Stambler I. Stop Aging Disease! ICAD 2014. Aging Dis. – 2015. – Vol. 6(2). – P.76-94.
35. A proposed panel of biomarkers of healthy ageing / Lara J. [et al.] // BMC Med. –2015. –15; 13:222.
36. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. –J Lipid Res. –2002. –Vol.43.–P.1997-2006.
37. Zhao T, Nzekebaloudou M, Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 gene and fasting blood lipids: A meta-analysis. –Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 210, №2. –P.461-7.
38. The Pro12Ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma-2 Gene (PPAR γ 2) Is Associated with Increased Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis / Wu Z. [et al.] // PLoS ONE. – 2012. –7(12):e53105.
39. Genetics of human coronary vasomotion / Naber C.K.[et al.] // Arch Mal coeur Vaiss. – 2004. – Vol. 97, № 3. –P. 255–260.

Учебное издание

Байда Александр Васильевич
Кильчевский Александр Владимирович
Воронина Любовь Петровна
Михаленко Елена Петровна
Михалюк Раиса Александровна
Кузнецова Нона Борисовна
Кузьминова Елена Игоревна

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 19.11. 2019. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Time New Roman».

Печ. л. 2,38. Уч.- изд. л. 2,66. Тираж 50 экз. Заказ 171.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

